

Obesidad y arteriosclerosis

R. Pipek M.D., Y. Levy M.D.

*Department of Internal Medicine D, Lipid Research Unit,
and Rappaport Institute for Research in Medical Sciences and Technion Faculty of Medicine,
Rambam Medical Center Haifa Israel.*

RESUMEN: La obesidad constituye un gran problema sanitario. Produce un exceso en morbilidad y mortalidad. Los riesgos de la obesidad incluyen la hipertensión, la diabetes y la resistencia a la insulina, las enfermedades cardiovasculares, la hipertrigliceridemia, bajos niveles del colesterol de alta densidad y la tendencia a desarrollar trombosis. Existe un aumento en la mortalidad por cáncer de endometrio en la mujer y de cáncer colorrectal en el hombre. La distribución de la grasa corporal está directamente relacionada con los riesgos de enfermedad cardiovascular. Se piensa que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular posiblemente a través de su tendencia a la trombosis, la resistencia a la insulina y un aumento en la peroxidación de la lipoproteína de baja densidad.

SUMMARY: Obesity is a major health problem in modern society. It causes excess morbidity and mortality. The health risks of obesity include hypertension, insulin resistance and diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypertriglyceridemia, low high density lipoprotein cholesterol and a tendency to develop thrombosis. There is an increased mortality from endometrial cancer in women and from colorectal cancer in men. The distribution of body fat is directly related to the cardiovascular risks. It is believed that obesity is an independent risk factor for cardiovascular diseases, probably through its increased tendency toward thrombosis, the insulin resistance and (increased low density lipoprotein peroxidation).

(Rev Med Univ Navarra 1996; 40: 40-43).

Palabras clave

Obesidad, arteriosclerosis, índice masa corporal

Key words

Obesity, atherosclerosis, body mass index.

Correspondencia: R. Pipek M.D.

Department of Internal Medicine D
Rambam Medical Center
Haifa 31096 Israel

Introducción

La obesidad es una enfermedad extendida mundialmente. En los Estados Unidos el National Health and Nutrition Survey 1976-1980 (NHANES II) demostró que alrededor de 34 millones de personas comprendidas entre los 20 y 75 años tenían sobrepeso (1), definido a través del índice de masa corporal (BMI kg/m²).

Personas con BMI igual o mayor que el percentil 85 para hombres y mujeres entre 20 y 27 años fueron definidas como obesas. Bajo este criterio hombres obesos son aquéllos con BMI igual o mayor a 27,8 y mujeres obesas aquéllas con BMI igual o mayor a 27,3.

Los riesgos de la obesidad incluyen la hipertensión, la diabetes y la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, hipertrigliceridemia, bajos niveles de la lipoproteína de colesterol de alta densidad (HDL) y tendencia a desarrollar trombosis. Existe asimismo aumento en la mortalidad por cáncer de endometrio en la mujer (2) y cáncer colorrectal en el hombre (3).

La hipoxia crónica e hipercapnia (4) la apnea del sueño, la gota y la enfermedad degenerativa articular pueden aparecer con aumento de la obesidad (5).

Obesidad y lípidos

Los lípidos en sangre suelen estar generalmente elevados en obesos, si uno mira el colesterol total en NHANES II (1), el riesgo relativo de desarrollar hipercolesterolemia es 1,5 veces mayor que en individuos delgados.

Un estudio italiano encontró niveles mayores de colesterol y triglicéridos en sangre de individuos con un BMI igual o mayor que 28, en comparación a individuos con un BMI igual o menor a 23 (6). Además los niveles de HDL colesterol son menores en el obeso (7) y este bajo nivel de HDL en sangre es por sí mismo un

factor de riesgo de enfermedad coronaria independiente de los niveles de colesterol de baja densidad (LDL) en sangre (8).

Asimismo se encontró que los obesos tienen mayor nivel de LDL que sus controles (33). Resumiendo, el obeso presenta niveles séricos mayores de colesterol, triglicéridos y LDL colesterol y reducción del HDL colesterol.

Existe relación entre salud y la distribución de la grasa corporal. El efecto de la distribución de la grasa corporal sobre la mortalidad fue analizada en 6 estudios prospectivos (9-17). En todos los estudios existe una significativa asociación entre el aumento de la grasa abdominal y aumento en la mortalidad. De los 6 estudios efectuados, 4 fueron en hombres, 1 en mujeres y 1 en ambos sexos.

La suma de datos en lo referente a la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular nos lleva al enigma de si la obesidad actúa como un factor de riesgo independiente o si, en cambio, lo hace en forma aditiva a través de otros factores de riesgo conocidos como la hipertensión, diabetes y niveles bajos de HDL. Los datos actuales sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante e independiente en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular (34).

Sujetos obesos se encuentran con un riesgo aún mayor cuando otros factores de riesgo están también presentes, especialmente la hipertensión, diabetes, bajo nivel de HDL y elevado nivel de LDL en sangre.

Aceptando que la obesidad actúa como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, aún queda por explicar el posible mecanismo de la misma. Un punto interesante de observación es la asociación entre obesidad y resistencia a la insulina con la consiguiente hiperinsulinemia, la cual parece ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedad coronaria. Estas observaciones formaron la base para sugerir la existencia de un síndrome (síndrome x) el cual es secundario a la resistencia de la captación de glucosa a nivel celular en un proceso mediado por la insulina, lo cual predispone a la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipemia e hipertensión (19). A pesar que la formulación del síndrome x surgió, de estudios efectuados en no obesos, otros estudios como el cuarteto mortal (20) y otros han implicado un rol central a la obesidad en la patogénesis del síndrome. La actual conclusión es que los cambios metabólicos y hemodinámicos del síndrome x no dependen de la coexistencia de obesidad (22).

Obesidad y hemostasis

Otro punto a tratar es la relación entre la obesidad y hemostasis. La obesidad y en especial la obesidad a nivel abdominal se relaciona con perturbaciones en el sistema hemostático (23). La actividad reducida del sistema fibrinolítico en plasma predispone a la trombosis tal como fue demostrado en las alteraciones hereditarias de la fibrinólisis como la deficiencia del plasminógeno y las disfibrinogenemias.

La hipofibrinólisis parece ser un nuevo factor de riesgo cardiovascular. Esto se debe a cambios en la concentración plasmática del activador del plasminógeno en los tejidos (TPA), la enzima llave en iniciar la fibrinólisis, o a cambios en el nivel plasmático de su inhibidor, el activador inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI - 1). Los niveles séricos de PAI - 1 son útiles para la predicción de un nuevo evento cardiovascular en pacientes que han sobrevivido un infarto de miocardio. (24) Estudios han encontrado en forma consistente niveles elevados de PAI - 1 en obesos (23). Un estudio efectuado en Suecia logró disminuir los niveles plasmáticos de PAI - 1, en pacientes con obesidad luego de efectuarles un bypass yeyuno-ileal y consiguiente reducción de peso (25). En resumen, en el obeso existe un estado de hipercoagulabilidad que permite explicar en parte cómo la obesidad aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Obesidad y radicales libres

La evidencia de que la modificación oxidativa de LDL juega un importante rol en el desarrollo de arteriosclerosis ha ido aumentando considerablemente en los últimos años (26,35). La iniciación de la arteriosclerosis está relacionada a reacciones de radicales libres, peroxidación lipídica y modificación oxidativa de LDL. Los radicales de oxígeno y los productos de peroxidación lipídica son citotóxicos y pueden producir lesiones a nivel endotelial y, como consecuencia, provocar infiltración de LDL, agregación plaquetaria y acumulación de células inflamatorias a nivel del endotelio vascular.

Ha sido demostrado que la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados en la molécula de LDL es precedida por una pérdida secuencial de sus antioxidantes exógenos como la vitamina E y los carotenoides (27).

El suplemento de altas dosis de vitamina E en medio de cultivo previene la modificación oxidativa de LDL por las células (28,36,37).

Estudios epidemiológicos sugieren que las poblaciones con niveles plasmáticos elevados de vitamina E,

tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular. (29,30).

¿Cuál es la relación entre la peroxidación lipídica, los mecanismos antioxidativos y la obesidad?

Un reciente estudio encontró niveles plasmáticos bajos de tocoferol (considerado como el más efectivo antioxidante) en sujetos con adiposidad abdominal (31).

Previos estudios en ratas obesas mostraron un mecanismo antioxidativo alterado (32). Niños obesos con reducción significativa de peso presentan un marcado descenso en la peroxidación lipídica de la membrana eritrocitaria en comparación con controles (38).

Un reciente estudio finalizado en nuestra unidad lipídica, demostró un aumento marcado en la peroxidación lipídica en los obesos con respecto a sujetos delgados.

Por lo tanto, resulta lógico suponer una posible asociación entre alteraciones del mecanismo antioxi-

dativo de defensa, la peroxidación lipídica y la obesidad, que den lugar al desarrollo de arteriosclerosis en el obeso.

Resumiendo, la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

La patogénesis es aún incierta pero es claro que la resistencia a la insulina, junto con las alteraciones señaladas de los lípidos en el sujeto obeso y la elevada tendencia a oxidar el plasma con respecto a controles con peso normal, contribuyen a explicar este fenómeno.

En conclusión la obesidad aumenta el riesgo de morbimortalidad por lo cual resulta razonable promover y estimular el mantenimiento de un adecuado peso con la finalidad de mejorar nuestra cantidad y calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Itallie T. Health implications of overweight and obesity in the USA Ann. Intern. Med 1985; 103: 983-8.

2. Mac Mahnon B., Risks factors for endometrial cancer, Gynecol, Oncol 1974, 2: 122-9.

3. Nomura A., Heilbrun L.K. Stemmermann GN. Body mass index as a predictor of cancer in men. J. Natl Cancer Inst. 1985; 74: 319-23

4. Ray C.S., Sue D.Y. Bray G..et al. Effects of obesity on respiratory function, Am Rev Respir Dis. 1983; 128: 501-6.

5. Bray G. Complication of obesity, Ann Intern Med 1985; 103: 1052-1062.

6. Farinero E., Cortese C, Rubba P, et al, Overweight and plasma lipoprotein abnormalities in a random sample of the napolitan population. Medical complications of obesity, London: Academic press, 1979: 143-50.

7. Kannel W.B., Gordon T. Castelli W.P. Obesity, lipids and glucose intolerance. The Framingham study Am. J. Clin. Nutr. 1979; 32: 1238-45.

8. Kannel W.B., Castelli W.P. Gordon T. cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease; New prespectives based on the Framingham study Ann. Intern. Med. 1979; 90: 85-91.

9. Higgins M., Kannel W., Garrison R. et al. Hazards of obesity, the Framing-

ham experience Acta Med. Scand. Suppl. 1988; 723: 23-26.

10. Donahue R.P., Abbot R; Bloom R; Central obesity and coronary heart disease in men; Lancet 1987; 1: 821-4.

11. Ducimetiere P. Richard J. Cambien F; The pattern subcutaneous fat distribution in middle aged men and the risk of coronary heart disease The Paris Prospective Study; Int. J. Obes. 1989; 10: 229-40.

12. Ducimetiere P. Richard J. The relationship between subsets of anthropometric upper versus lower body measurements and coronary artery disease risk in middle aged men. The Paris prospective study Int. J. Obes. 1989; 13: 111-22.

13. Larsson B. Svardsud K. Welin L. et al. Abdominal adipose tissue distribution; obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 year follow up of the participants in the study of men born in 1913. Br. Med. J. 1984; 288: 1401-4.

14. Ohlson L.O. Larsson B. Svardud K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus 13,5 years of follow up of the participants in the study of men born in 1913. Diabetes 1985; 34: 1055-8.

15. Welin L. Svardud K. Wilhelmsen L. et. al. Analysis of risk factors for stoke in a cohort of men born in 1913. N. Eng. J. Med 1987; 317: 521-6.

16. Larsson B, Svardud K., Welin L., et. al. Obesity, adipose tissue distribution and health. The study of men born in 1913. Obesity in Europe 88. John Libbey and company 1989; 49-54.

17. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et. al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death; 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Br. Med J. 1984; 289: 1257-61.

18. Hubert H.B., Feinleib M, Mac Namara P.M., et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease, a 26 year follow up of participants in the Framingham heart study Circulation 1983; 7: 968-72.

19. Reaven G.M. Role of insular resistance in human disease, Diabetes 1988; 37: 1595-607.

20. Modan M, Halkin H, Almog S. et. al. Hyperinsulinemia; a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance, Hypertension 1985; 75: 809-17.

21. Kaplan N.M. The deadly quartet, upper body obesity, glucose intolerance hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern. Med. 1989; 149: 1514-20.

22. Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi M, et. al. Hyperinsulinemia, obesity and syndrome x, Journal Int. Ned. 1994; 235: 51-56.

23. Vague P, Juhan Vague I, Aillaud M.F. et. al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986; 35: 250-253.

24. Wiman B, Hamsten A. The fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease. *Semin. Throm. Hemost.* 1990; 16: 207-16.

25. Sylvat A, Rutegard J, Januger K. et. al. Normal PSAI-1 levels after jejuno ileal bypass surgery in morbidly obese individuals and consequent weight reduction. *Metabolism* 1992; 41: 1370-72.

26. Steinberg D, Parthasarthy S, Carew T.E. et. al. Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 915-24.

27. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O. et. al. Autooxidation of human low density lipoprotein; loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E, and generation of aldehydes. *J. Lipid. Res.* 1987; 28: 495-509.

28. Esterbauer H, Rotheneder M, Striegl G, et al. Vitamin E and other lipophilic antioxidants protect LDL against oxidation. *Fat Sci Technol* 1989; 91: 316-24.

29. Gey K.F, Puska P, Jordan P. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Am J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 326-348.

30. Rimme B, Stampfer M.J, Ascherio A. Vitamin E Consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1450-1456.

31. Ohrval M, Tengblad S, Vessby B. Lower tocopherol serum levels in subjects with abdominal adiposity. *J. Int. Med.* 1993; 234: 53-60.

32. Lapel D, Donell H.M. Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. *Biochem. J.* 1984; 219: 41-49.

33. Denke M.A., Tempos C.T., Gandy S.M. Excess body weight: A recognized contributor to high blood cholesterol levels in white american men. *Arch. Int. Med.* 1993; 153: 1093-1103.

34. Xavier Pi-Sunyer, Health implications of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 1595-1603.

35. Michel Aviram, Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 98: 1-9.

36. P. Mascio, M. Murphy, H. Sies. Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 194-200.

37. H. Esterbauer, M. Dieber, G. Striegl, G. Waeg. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 314-321.

38. Tozzi E., Tozzi- Ciancareli M.G., dimassim O.C. Hemorheological parameters and body weight loss in obese children. *Clin. Hemorheol* 1994; 14: 103-211.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neo-Rinactive / Neo-Rinactive 100
COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Composición centesimal: Neo-Rinactive contiene: Budesonida (D.C.I.) 0,1 g y Excipiente, c.s.p. 100 ml. Neo-Rinactive 100 contiene: Budesonida (D.C.I.) 0,2 g y Excipiente c.s.p. 100 ml. Composición por dosis: Neo-Rinactive contiene: Budesonida (D.C.I.) 50 mcg y Excipiente c.s. Neo-Rinactive 100 contiene: Budesonida (D.C.I.) 100 mcg y Excipiente c. s. Un frasco pulverizador de 10 ml contiene 200 dosis.
DATOS CLINICOS: Indicaciones terapéuticas: Rinitis alérgica estacional y perenne, Rinitis vasomotora. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** NEO-RINACTIVE: Dos aplicaciones (100 mcg) en cada fosa nasal, por la mañana y por la noche (total 400 mcg). Cuando los síntomas empiecen a remitir, puede reducirse la dosis a una aplicación (50 mcg) en cada fosa nasal, mañana y noche (total 200 mcg). Para que los síntomas desaparezcan por completo se precisan varios días, utilizándose en las dosis e intervalos recomendados. El tratamiento de la rinitis estacional debe iniciarse, siempre que sea posible, antes de la exposición al alérgeno. NEO-RINACTIVE 100: Dos aplicaciones (200 mcg) en cada fosa nasal, por la mañana (total 400 mcg). Cuando los síntomas empiecen a remitir, puede reducirse la dosis a una aplicación diaria (100 mcg) en cada fosa nasal (total 200 mcg). Para que los síntomas desaparezcan por completo se precisan varios días, utilizándose en las dosis e intervalos recomendados. El tratamiento de la rinitis estacional debe iniciarse, siempre que sea posible, antes de la exposición al alérgeno. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. Niños: No existen datos clínicos suficientes que avalen el uso del preparado en niños. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:** Debe administrarse con gran precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o con infecciones fúngicas o virales de las vías respiratorias. El uso del pulverizador por más de una persona puede dar lugar a contagios. Finalizado el periodo de tratamiento es recomendable desechar el resto del preparado aunque no se haya consumido en su totalidad. En tratamientos de larga duración, debe inspeccionarse la mucosa nasal al menos una vez al año. En ocasiones puede ser útil la administración simultánea de un colirio antihistamínico para contrarrestar los efectos oculares producidos por la alergia. Este medicamento contiene 2.375 mg de glucosa por dosis, lo que deberá ser tenido en cuenta por los enfermos diabéticos. Durante el tratamiento con este preparado deberá tenerse en cuenta que existe riesgo potencial de enmascarar una infección local. Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede dar lugar a un resultado analítico positivo en las pruebas de control de dopaje. Se recomienda especial precaución en pacientes previamente tratados con esteroides por vía sistémica ya que el cambio de tratamiento a este producto puede producir alteración en la función hipotalámico-pituitaria-adrenal. **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:** Se desconoce la posible interacción con otros medicamentos. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Embarazo: No hay evidencia suficiente acerca de la seguridad en mujeres embarazadas. La administración de corticoides a animales preñados puede causar anomalías en el desarrollo del feto, incluyendo paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino. En consecuencia existe un riesgo, aunque pequeño, de que aparezcan tales efectos en el feto humano. El uso de budesonida en pulverización intranasal durante el embarazo en humanos requiere que los beneficios sean sopesados frente a los posibles riesgos. Lactancia: No se han realizado estudios específicos acerca de la transferencia a la leche en animales lactantes. El uso de budesonida en madres durante el periodo de lactancia requiere sopesar los beneficios terapéuticos del fármaco frente a los posibles riesgos para la madre y el niño. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA:** El tratamiento con este producto no tiene efecto sobre la capacidad de conducir o manejar maquinaria. **REACCIONES ADVERSAS:** Ocasionalmente pueden producirse accesos de estornudos inmediatamente después del uso del pulverizador. Raramente puede tener lugar una ligera hemorragia nasal, sequedad nasal e irritación de garganta. Excepcionalmente se han descrito casos de reacciones alérgicas cutáneas asociadas a la utilización del preparado. Se han comunicado casos extremadamente raros de perforación del tabique nasal después de la utilización de corticoides por vía nasal. **SOBREDOSIFICACIÓN:** Si en alguna circunstancia muy especial aparecieran síntomas sugestivos de hiper-corticismo, como edema, cara de luna llena, etc., se deberá corregir el desequilibrio electrolítico correspondiente, mediante el empleo de diuréticos que no afecten al potasio, como la espironolactona y el triamtereno. La administración por vía oral o inhalatoria de dosis elevadas de corticoides durante un periodo prolongado de tiempo puede conducir a la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-corticosuprarrenal. **DATOS FARMACEUTICOS:** Incompatibilidades: No se han descrito incompatibilidades farmacéuticas con el uso nasal de este fármaco. **INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN:** Antes de la primera aplicación: - Retirar el capuchón de protección. - Agitar el conjunto frasco-aplicador. - Accionar el pulsador las veces necesarias para que se llene el mecanismo de la válvula y pueda producirse una pulverización correcta. En cada aplicación: - Limpiar las fosas nasales con un pañuelo. - Retirar el capuchón de protección. - Agitar el conjunto frasco-aplicador. - Inclinar un poco la cabeza hacia adelante e introducir el difusor en una fosa nasal tapando la otra con el dedo. - Inspirar y presionar energicamente sobre el fondo del frasco. Respirar por la boca y repetir la operación. - Repetir el mismo proceso en la otra fosa nasal. Después de su utilización colocar el capuchón de protección. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Neo-Rinactive: Pulverizador intranasal de 10 ml PVP IVA 4- 1.436 ptas. Neo-Rinactive 100: Pulverizador intranasal de 10 ml PVP IVA 4- 2.360 ptas. Con receta médica. Consulte la ficha técnica completa del producto antes de prescribir. Especialidades reembolsables por el Sistema Nacional de Salud.