

Obesidad sobre los niveles de HDL-colesterol

Por:

Dra. XIOMARA OUESADA Dr. ROBERTO GONZALEZy Téc. TERESA MILANES Quesada, X. y otros. Obesidad

Grupo de sujetos obesos, con antecedentes familiares de diabetes mellitus o ambos. En nuestro grupo la obesidad se asocia con una elevada frecuencia de valores caracterizados como bajos (menor de 32 mg/dl), en los sujetos del sexo masculino, en comparación con un grupo control de peso normal. La presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus no mostró influencia sobre los valores de HDL-colesterol. En la muestra estudiada se pudo caracterizar un grupo de mayor riesgo de complicaciones vasculares de acuerdo con los niveles de HDL-colesterol, el constituido por los individuos del sexo masculino, obesos y menores de 40 años de edad. Mientras que los valores de HDL-colesterol en las mujeres no parecen sufrir modificaciones considerables, por ninguno de los factores estudiados. Se plantea que el riguroso control de peso, en los diabéticos aun desde sus estadios iniciales, pudiera disminuir el riesgo coronario que caracteriza a esta enfermedad.

Publicaciones recientes han demostrado que la medida de los niveles de apolipoproteínas del plasma individualmente, o la combinación de éstos con los lípidos, proporcionan datos más seguros y precisos sobre el riesgo de enfermedad coronaria, que los niveles de los lípidos del plasma por sí solos.^{1,2}

Las lipoproteínas han sido clasificadas por medio de la ultracentrifugación en cuatro grandes grupos; sus propiedades físicas varían de unas a otras de acuerdo con las concentraciones relativas de lípidos y lipoproteínas presentes. La lipoproteína HDL (lipoproteína de alta densidad) está constituida por complejos macromoleculares de lípidos y proteínas que flotan en la ultracentrífuga entre las densidades de 1,063 y 1,21 g/l. Los lípidos contenidos en esta lipoproteína son colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, principalmente lecitina y en cuanto al contenido proteico se encuentran las apolipoproteínas: Apo A-I (70%), Apo A-II (20%) y Apo C y E (10%).

Más recientemente se han introducido otros métodos de separación de la lipoproteínas, basados en la propiedad de éstas de formar complejos con moléculas polianiónicas: mediante lo cual se lleva a cabo una precipitación selectiva y la HDL permanece soluble. El advenimiento de estos métodos, unido a la importancia referida por gran número de investigadores a la función de la HDL, explica el incremento del número de trabajos publicados recientemente en este campo.

Se han realizado estudios en los miembros de familias con hipercolesterolemia (aumento de LDL), mostrándose que presentan un alto riesgo de enfermedades coronarias,¹ mientras que familias con hiperlipoproteinemia (aumento de HDL) tienen una menor incidencia de enfermedad coronaria/ Otros estudios en mujeres premenopáusicas, quienes presentan menor riesgo coronario que el hombre, mostraron tener también niveles altos de HDL."

Todo lo expuesto anteriormente ratifica que la HDL y la LDL constituyen fuertes indicadores para evaluar el riesgo coronario. Se afirma, que valores altos de HDL protegen al individuo de enfermedades coronarias, mientras que por el contrario, los valores bajos constituyen un factor de riesgo a dicha enfermedad.

Es generalmente aceptado, que los pacientes diabéticos tienen un incremento de los lípidos y lipoproteínas del suero y un mayor riesgo de padecer de enfermedades coronarias que la población normal de la misma

edad.⁷ No son bien conocidos los factores predisponentes a dicha enfermedad en los pacientes diabéticos, pero la prevalencia de anomalías lipídicas en estos pacientes está aumentada^{8,9,11} y los niveles de HDL-colesterol disminuidos, mejorando con un buen control metabólico de la enfermedad.¹⁰

Así también, algunos investigadores han informado alteraciones en la composición de la HDL en el plasma del diabético,¹¹ incluyendo alteraciones en la distribución en subclases y disociación entre la HDL-colesterol y las Apo proteínas.

Esta asociación entre la diabetes mellitus y los trastornos del metabolismo de los lípidos puede anteceder a la aparición de las alteraciones de la glicemia y de la tolerancia a la glucosa; por lo que es importante conocer el riesgo coronario, evaluado por los niveles de HDL-colesterol, en individuos con alto riesgo de padecer diabetes mellitus.

En nuestra población los principales factores de riesgo de DM son la obesidad y los antecedentes familiares,⁷ por lo que en este trabajo evaluaremos la influencia de ambas situaciones sobre los niveles de HDL-colesterol.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 198 sujetos, provenientes de la consulta externa del IEM y voluntarios normales, los cuales fueron separados en dos grupos: el primero constituido por 57 mujeres y 25 hombres normopeso y sin ninguna enfermedad conocida, tomado como grupo de referencia y el segundo grupo constituido por 116 obesos (20% de sobrepeso por encima del peso ideal) sin otra afección (24 masculino y 92 femenino). Los grupos fueron posteriormente subdivididos según sus antecedentes familiares y de acuerdo con la edad.

La sangre fue extraída después de 12 horas de ayuno, centrifugada, el suero separado en alícuotas y congelado a 0°C hasta su procesamiento.

A todos los sueros se les realizó: un estudio de lípidos que incluía colesterol total por el método de Klose,¹² triglicéridos por el método Buccolo¹³ todos en el autoanalizador, electroforesis de lipoproteínas por el método de Quesada¹⁴ tipificados según los criterios de Predrikson¹⁵ y HDL-colesterol por el método de Bustein,¹⁶ el cual consiste en la separación selectiva de la HDL que permanece soluble mientras que la LDL y VLDL precipitan en presencia de moléculas polianiónicas; el fosfotungstato de sodio al 4% (100 mg por ml de suero) y el cloruro de magnesio 2 M (25 u.l por ml de suero) son utilizados para la precipitación, seguido de la determinación de colesterol en el sobrenadante. Todos los casos presentaban niveles de lípidos séricos dentro de los rangos normales, así como un patrón de lipoproteínas normal.

Para la comparación de las medias en los grupos se utilizó el test "t" previa comprobación de la normalidad de la distribución y la homogeneidad

de la varianza. La comparación de datos agrupados por un carácter cualitativo se utilizó el método de X². Ambos análisis se efectuaron en una calculadora de mesa Mewlett-Packard 9815-A con programas suministrados por el fabricante.

RESULTADOS

a) Efectos de los antecedentes familiares de diabetes mellitus

Los valores de HDL-colesterol encontrados en nuestra población oscilaron entre 24 y 80 mg/dl con un error en los duplicados menor de 1 mg/dl.

En el cuadro I se compararon los resultados en sujetos con antecedentes familiares de diabetes mellitus o sin éstos. No se encontró diferencias significativas entre ellos en ninguno de los grupos, por lo que en los análisis subsiguientes este factor no se tomó en consideración.

b) Efecto de la edad

La edad no es muy significativa en los valores de HDL-colesterol en el sexo femenino y en los sujetos del sexo masculino con normopeso. En los obesos existen diferencias significativas entre los sujetos menores y mayores de 40 años ($t = 2,31$ G.L. = 21 <0,05) (gráfico 1).

c) Criterios de interpretación de los valores de HDL-colesterol

Debido a que no existen estudios previos en este tema en nuestro país, carecemos de valores límites para interpretar nuestros resultados.

CUADRO I

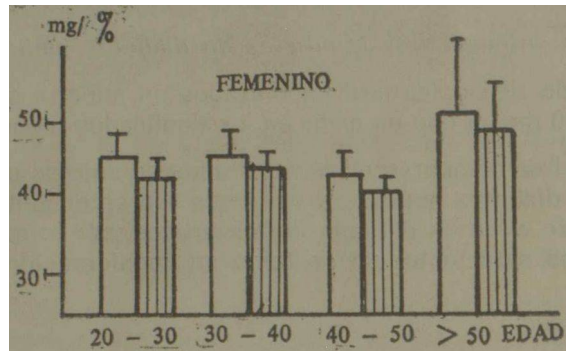
EFFECTO DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS EN LOS NIVELES DE HDL-COLESTEROL

Grupos	Masculino			Femenino			
	n	X	SD	n	X	SD	
Normopeso	Sin antecedentes familiares de DM	11	48,4	7,67	27	44,9	10,80
	Con antecedentes familiares de DM	14	44,4	8,51	30	45,3	10,85
Obesos	Sin antecedentes familiares de DM	11	34,9	5,16	46	43,6	9,08
	Con antecedentes familiares de DM	13	44,5	15,5	46	44,6	12,10

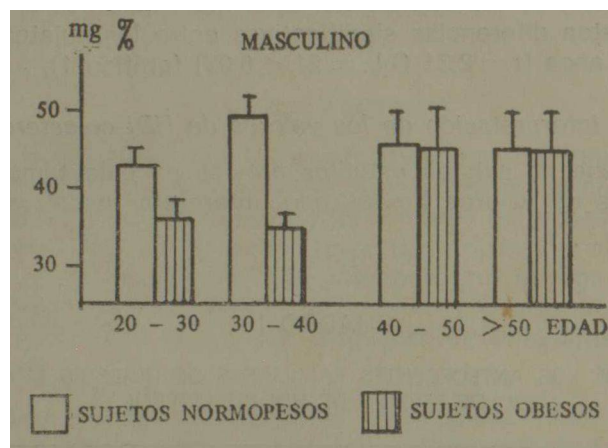
Gráfico 1

EFFECTO DE LA EDAD SOBRE LOS VALORES DE HDL-COLESTEROL

HDL-COLESTEROL



HDL-COLESTEROL



Es por ello que establecimos un grupo de referencia constituido por todos los sujetos con peso normal. Establecimos por convención como valores "bajos" de HDL, aquéllos inferiores al límite del 20 percentil del grupo de referencia para cada sexo y como valores "altos" aquéllos superiores al límite del 80 percentil (cuadro II).

d) Efecto del peso corporal

La obesidad se evaluó por medio del índice de masa corporal (IMC), considerado como un buen indicador del grado de adiposidad de los casos. Se clasificó como obeso a los individuos con un IMC mayor de 25 en los hombres y mayor de 27 en las mujeres, límites que se corresponde en la mayoría de los casos con los límites de más de 120% del peso ideal, usado como criterio de selección de los casos.

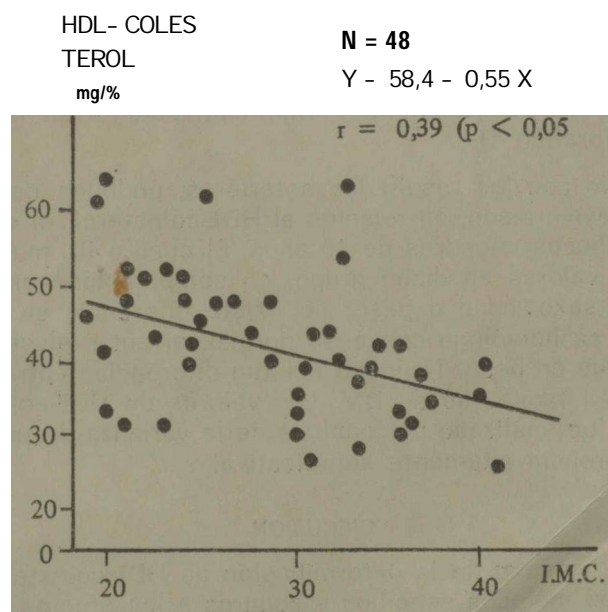
CUADRO II

DISTRIBUCION PERCENTIL DE LOS VALORES DE HDL-COLESTEROL EN EL GRUPO DE REFERENCIA

Percentil	Masculino			Femenino		
	Límite	Frecuencia	%	Límite	Frecuencia	%
0 – 19	32–41	7	28	24–36	13	23
20 – 79	42–52	14	64	37–53	33	58
80–100	53–65	4	16	54–80	11	19

Gráfico 2

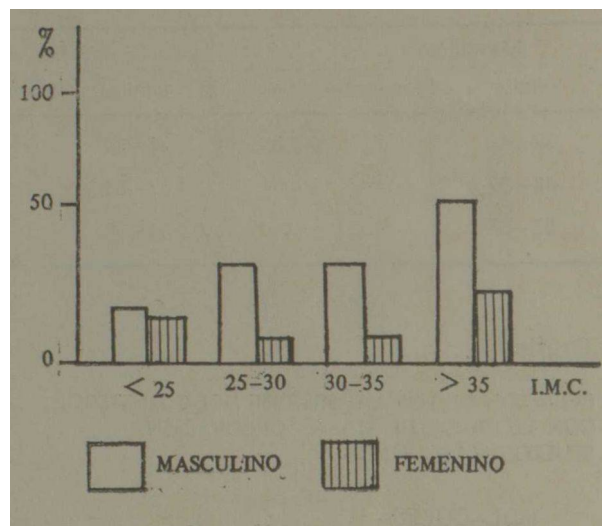
RELACION DE LOS VALORES DE HDL-COLESTEROL CON EL
INDICE DE MASA CORPORAL EN SUJETOS MASCULINOS



Los valores de HDL-colesterol muestran una correlación negativa significativa en los hombres con el índice de masa corporal, lo que no sucede así en las mujeres (gráfico 2). La frecuencia de valores bajos se incrementa en los hombres desde el 20% en los sujetos con peso normal al 88% en los sujetos con un gran sobrepeso (gráfico 3) mientras que en las mujeres el porcentaje de valores "bajos" no se incrementa con la obesidad y siempre es menor que en los hombres. Por el contrario, la frecuencia de

Gráfico 3

FRECUENCIA DE VALORES BAJOS DE HDL-COLESTEROL EN RELACION CON EL INDICE MASA CORPORAL



valores "altos" del HDL disminuye significativamente en la obesidad, en ambos sexos (gráfico 4).

De acuerdo con los resultados anteriores, pudimos establecer como el grupo de mayor riesgo, en relación al HDL-colesterol, el constituido por los hombres obesos, menores de 40 años. El cuadro III, muestra la distribución de los valores en dicho grupo, en comparación con otros grupos homólogos en sexo, edad o peso; no existe diferencia en la edad entre dicho grupo y su homólogo con peso normal, ni entre el peso del mismo con su homólogo en peso. Tampoco existen diferencias entre la frecuencia de antecedentes familiares de DM. Los valores de HDL-colesterol en los cuatro grupos fue analizado por análisis de la varianza de una vía, presentando una diferencia altamente significativa.

DISCUSION

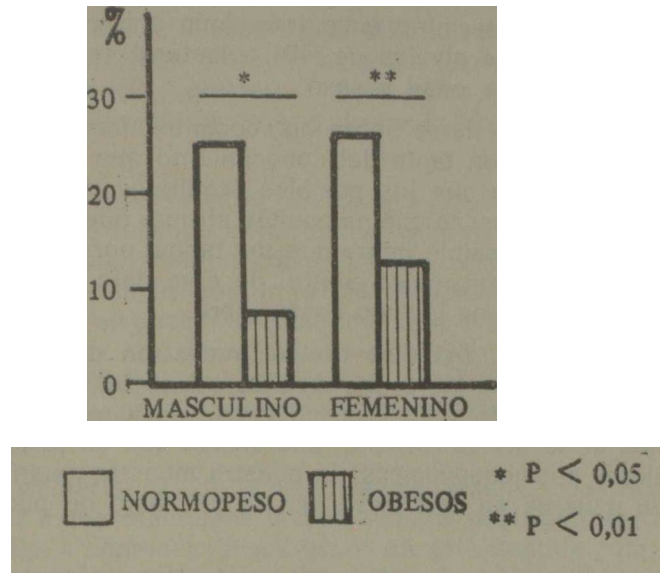
El valor pronóstico de la determinación de HDL-colesterol hace necesario contar con métodos sencillos y seguros a los efectos de generalizar el uso de esta determinación a la práctica clínica.

La ultracentrifugación, aunque es el método de elección para la separación de las lipoproteínas, resulta costoso, consume mucho tiempo y presenta limitaciones en el número de muestras que van a ser procesadas.

El método de precipitación utilizado por nosotros resultó ser sencillo, rápido y reproducible. Este método ha sido comparado con el de ultracentrifugación por otros autores, y han informado una buena correlación.¹⁶ No obstante, *Witztum J.* plantea que la impresión de este método afecta la

Gráfico 4

FRECUENCIA DE VALORES ALTOS DE HDL- COLESTEROL EN SUJETOS NORMOPESO Y OBESOS



CUADRO III

EFFECTOS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS ESTUDIADOS SOBRE LOS NIVELES DE HDL- COLESTEROL EN SUJETOS DE SEXO MASCULINO

	Edad			Antecedentes IMC familiares				HDL			
	n	x	SD	x %	SD	Si	%	No	x SD		
Menores de 40 años	14	29,6	6,9	22,9	3,6	5	36	9	64	46,4	7,4
Normopeso											
Mayores de 10 años	11	46,5	6,3	22,2	3,1	6	55	5	45	45,9	9,6
Menores de 40 años	13	30,2	6,4	34,7	3,6	8	62	5	38	35,4	4,5
Obesos											
Mayores de 40 años	10	44,4	5,0	32,8	2,0	3	30	7	70	41,0	7,1

interpretación de los resultados,¹¹ en nuestro caso el error en los duplicados (menos de 1 mg/dl de HDL-colesterol) brinda el nivel de confiabilidad necesario para estos estudios.

Efectos de los antecedentes familiares de DM. Ninguno de los métodos de análisis ensayado nos permitió encontrar algún efecto de los antecedentes familiares sobre los niveles de HDL-colesterol en ambos grupos, ni tampoco clasificados por edad y sexo.

Consideramos que los datos sobre antecedentes familiares son difíciles de obtener y dependen tanto del conocimiento que tenga el sujeto sobre su familia, como de que los posibles familiares diabéticos hayan sido detectados como tal, por lo que es posible afirmar que un sujeto tiene antecedentes, pero es imposible negar que los tenga, por lo que estudios con muestras mayores o con mejor control de este dato, pudieran poner de manifiesto algún efecto no hallado hasta ahora.

Efecto de la obesidad. Estudios previos muestran diferencias entre ambos sexos con relación a las cifras de HDL-colesterol, lo que se relaciona con las conocidas diferencias en incidencia de hiperlipoproteinemia y complicaciones de la aterosclerosis,¹² diferencias que se anulan cuando se trata de mujeres posmenopáusicas. En nuestra muestra existía un reducido número de mujeres en esta edad, por lo que esto no pudo ser estudiado.

En nuestros casos, la obesidad se asocia con valores bajos de HDL-colesterol en el hombre, mientras que en la mujer no existe ninguna correlación entre estos dos parámetros. Esto pudiera explicar que a pesar de los múltiples estudios realizados, pocos autores informan esta asociación entre obesidad y disminución de los niveles de HDL-colesterol al estudiar grupos, sin distinguir el sexo. Por otra parte, la disminución de la frecuencia de valores altos de HDL-colesterol asociada a la obesidad ocurre en ambos sexos en igual magnitud.

En nuestro grupo no observamos variación de los niveles de HDL-colesterol con la edad en individuos normopeso, al igual que lo han informado *Berg y colaboradores*,¹³ *López Virella*¹⁴ y otros. Por el contrario, en el grupo de mayor riesgo, o sea, los hombres obesos, aquéllos menores de 40 años presentaron valores significativamente más bajos que los mayores de 40 años.

Esta interacción entre edad, sexo y obesidad, determina en nuestra muestra un-grupo de alto riesgo de valores bajos de HDL-colesterol, dado por el grupo de hombres obesos menores de 40 años, la comparación mostrada en el cuadro III entre dicho grupo y los otros grupos estudiados del mismo sexo, nos indica que los valores encontrados no son atribuibles a diferencias en el tamaño de la muestra, ni en la edad, ni en el peso de los sujetos incluidos en el grupo. La mayor diferencia se encuentra en la proporción de individuos que presentan antecedentes familiares de DM en este grupo, en comparación con los otros, aunque un análisis de X^2 de dichas frecuencias mostró que las diferencias no eran estadísticamente significativas entre los cuatro grupos, ni entre el grupo de alto riesgo con los otros tres.

No se ha estudiado con profundidad la relación entre la obesidad y la HDL-colesterol; algunos estudios muestran resultados similares a los nuestros,^s otros muestran que la disminución de peso en los obesos se acompaña de un aumento de los valores de HDL-colesterol.

Se ha señalado que existe una alta correlación entre obesidad y los niveles de triglicéridos plasmáticos y una correlación inversa entre éstos y los valores de HDL-colesterol,¹⁰ pero estas relaciones de carácter estadístico no constituyen un criterio de causalidad y menos una explicación patogénica.

La relación inversa entre obesidad y niveles de HDL-colesterol, unido a la ausencia de relación entre dichos valores y los antecedentes familiares de DM, plantea la interrogante de si la disminución de los niveles de HDL-colesterol encontrados en la DM no insulinodependiente, es debido a la obesidad que se asocia frecuentemente a la misma o a la diabetes en sí. La posibilidad de recuperar valores normales de HDL-colesterol después de una reducción del peso corporal, permite de todos modos predecir una disminución del riesgo coronario en el diabético con el tratamiento de su obesidad.

Las características de la selección de nuestra muestra no nos permite generalizar estos resultados a toda nuestra población. No obstante el hallazgo obliga a continuar investigando en este sentido para verificar estos resultados en la población y aclarar los mecanismos patogénicos y las consecuencias de estos hechos.

CONCLUSIONES

1. La obesidad se asocia con una alta frecuencia de valores bajos de HDL-colesterol (menor de 32 mg %) en los sujetos del sexo masculino, en comparación con un grupo control de peso normal.
2. La presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus no mostró influencia sobre los niveles de HDL-colesterol.
3. Se caracteriza como grupo de mayor riesgo de complicaciones vasculares de acuerdo con los niveles de HDL-colesterol el constituido por los individuos del sexo masculino, obesos y menores de 40 años.
4. Los niveles de HDL-colesterol no muestran modificaciones considerables por ninguno de los factores estudiados en la mujer.
5. Consideramos que el riguroso control de peso en los diabéticos, desde sus estadios iniciales, pudiera disminuir el riesgo coronario que caracteriza a esta enfermedad.

SUMMARY

Ouesada, X. et al *Obesity on HDL-cholesterol levels*. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Serum cholesterol levels are a coronary risk index. Serum HDL-cholesterol levels were studied in a group of obese individuals with familial backgrounds for diabetes mellitus,

with the purpose of assesment vascular complications in individuáis predisposing to un- dergo diabetes mellitus. In our group, obesity is associated to a high frequency of valúes considered as low valúes (lower than 32 mg/dl) for the male sex, compared to a control group with normal weight. Presence of familial backgrounds for diabetes mellitus did not showed influence on HDL-cholesterol valúes. In the studied specimen a higher risk group because vascular complications according to HDL-cholesterol levels, one formed by male sex individuáis, obese, and under 40 year old could be determined. Meanwhile HDL-cholesterol valúes for women appear not to suffer considerable modifications by anyone of the studied factors. It is outlined that a rigid weight control for diabetic patients even from their initial stages should diminish the coronary risk that characterized this disease.

RÉSUMÉ

Ouesada, X. et al. *Obésité et taux d'HDL-cholestérol*. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Les taux d'HDL-cholestérol sérique constituent un indicateur de risque coronarien. Afin d'évaluer le risque de complications vasculaires chez des sujets avec prédisposition d'acquérir le diabetes mellitus, nous avons étudié les niveaux d'HDL-cholestérol sérique chez un groupe de sujets obèses ayant des antécédents familiaux de diabète sucré, ou tous les deux. Dans notre groupe, l'obésité est associée à une haute fréquence de valeurs caractérisées comme basses (moins de 32 mg/dl), chez les sujets du sexe masculin, par rapport à un groupe témoin de poids normal. La présence d'antécédents familiaux de diabetes mellitus n'a pas montré d'influence sur les valeurs d'HDL-cholestérol. Dans l'échantillon étudié il a été possible de caractériser un groupe à haut risque de complications vasculaires, suivant les taux d'HDL-cholestérol: le groupe constitué par les individus du sexe masculin, obèse et âgés de moins de 40 ans. Or les valeurs d'HDL-cholestérol ne semblent pas subir de modifications importantes chez les femmes, d'après les facteurs étudiés. Les auteurs considèrent que le contrôle rigoureux du poids chez les diabétiques, même depuis le début, pourrait diminuer le risque coronarien caractérisant cette maladie.

BIBLIOGRAFIA

1. *Gordon, T. et al.* High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. Am J Med 62: 707, 1977.
2. *Kannel, W. B. et al.* Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: The framingham study. Ann Intern Med 74: 1971.
3. *Burstein, M. et al.* Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 11: 583, 1970.
4. *Stone, N. J. et al.* Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. Circulation 49: 476, 1974.
5. *Gleck, C. J. et al.* Familial hyper-alpha lipoproteinemia: Studies in eighteen kindreds Metabolism 24: 1243-65, 1975.
6. *Nikkila, E.* Studies on the lipid-protein relationship in normal and pathologic sera and 1953 heparin on serum lipoproteins. Scand J Clin Lab Invest (Suppl.) 5: 158,
7. *Díaz, O.; O. Mateo de Acosta.* Características epidemiológicas de la diabetes mellitus en un sector urbano rural de La Habana, Cuaderno de Endocrinología y Metabolismo 2: 15, 1974.
8. *Mateo de Acosta, O.* La diabetes como problema de Salud Pública en Cuba Bol Hig Epid 11: 185, 1973.
9. Triglyceride metabolism in diabetes mellitus. Prog Biochem Pharmacol 10: 19/3.

10. *Calvert, G. D. et al.* Effects of therapy on plasma high density lipoprotein cholesterol concentration in diabetes mellitus. *Lancet* 2: 66, 1978.
11. *Schonfeld, C. et al.* Apolipoprotein B levels and altered lipoprotein composition in diabetes. *Diabetes* 23: 827, 1974.
12. *Klose, S. et al.* Comparison of two new developed enzymatic cholesterol-color test on Auto Analyser systems with other cholesterol test (Abstract). *Clin Chem* 21: 942, 1975.
13. *Cuccolo, G.; H. David.* Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 19: 475, 1973.
14. *Ouesada, X.; T. Milanés.* Estudio metodológico de la electroforesis de lipoproteínas en acetato de celulosa. *Cuad Endocrinol y Metab* 2: 135, 1975.
15. *Fredrickson, D. S. et al.* Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 276 (1): 32-44, (2): 94-103, (3): 148-156, (4): 215-226, (5): 273-281, 1967.
16. *López Virella, M. F. et al.* Análisis comparativo de algunas técnicas para la separación de las lipoproteínas séricas. *Rev Clin Esp* 133: 195, 1974.
17. *Witztum, J.; G. Schonfeld.* Review and abstract; high density lipoproteins. *Diabetes* 28: 326, 1979.
18. *Berg, K. et al.* Serum high density lipoprotein and atherosclerotic heart diseases. *Lancet* I: 499, 1976.
19. *Myers, L. H. et al.* Mathematical evaluation of methods for estimation of the concentration of the major lipid components of human serum lipoproteins. *J Lab Clin Med.* 88: 491, 1976.

Recibido: marzo 5, 1981. Aprobado: octubre 20, 1981.

Dra. *Xiomara Ouesada.* Instituto de Endocrinología y Metabolismo, Zapata y D. Vedado, Ciudad de La Habana.