

---

## **Diferencias cualitativas y cuantitativas en las lipoproteínas del plasma entre hombres y mujeres obesos, hiperlipidémicos o normolipidémicos.**

*Virginia Fernández<sup>1</sup>, Gilberto Campos<sup>1</sup>, Elisa Rincón<sup>2</sup>,  
Humberto Valbuena<sup>2</sup>, Elena Ryder<sup>1</sup>, María Esther Gomez<sup>1</sup> y  
Xiomara Raleigh<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, <sup>2</sup>Escuela de Medicina,  
Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151,  
Maracaibo 4001-A, Venezuela.

**Palabras claves:** Insulino-resistencia, lipoproteínas, obesidad, obesidad abdominal.

**Resumen.** El propósito de este estudio fue evaluar las alteraciones de la composición de las lipoproteínas y su relación con la insulino-resistencia y/o hiperinsulinemia en pacientes obesos no diabéticos. Se estudiaron 22 individuos no obesos (13 mujeres y 9 hombres) y 30 pacientes obesos (IMC>30), los cuales fueron divididos en dos grupos según los niveles de lípidos totales. Un primer grupo de 18 individuos obesos (10 mujeres y 8 hombres), con niveles normales de Colesterol (Col) <200 mg/dL y Triglicéridos (TG) <150 mg/dL (ON) y un segundo grupo de 12 pacientes (3 mujeres y 9 hombres) con niveles elevados de Col >200 mg/dL y/o TG >150 mg/dL (OH). A cada individuo se le practicó un examen clínico y antropométrico, además se les realizó una prueba de tolerancia glucosada oral (PTGO) con determinación de las concentraciones de glucosa e insulina. Asimismo se aislaron por ultracentrifugación las lipoproteínas plasmáticas (VLDL, LDL, HDL2 y HDL3) y se les determinó su contenido de colesterol y triglicéridos por métodos enzimáticos. En este reporte nosotros demostramos la existencia de hiperinsulinemia basal compensatoria tanto en hombres como en mujeres, en ambas poblaciones de obesos, así como también alteraciones en la composición de las lipoproteínas, sobre todo sobrecarga de TG, inclusive en los ON. Por otro lado, fue evidente la presencia de alteraciones lipídicas y de lipoproteínas en aquellos individuos con obesidad

---

abdominal, en los cuales la hiperinsulinemia fue más manifiesta, lo que podría estar relacionado con el riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en este tipo de pacientes.

**Qualitative and Quantitative differences in serum lipoproteins isolated from normolipidemic or hyperlipidemic obese patients.**

*Invest Clin 37(1): 17- 34, 1996.*

**Key words:** insulin-resistance, lipoproteins, obesity, abdominal obesity cholesterol/triglycerides ratio.

**Abstract.** The aim of this study was to evaluate the alterations of the lipoprotein composition and their relation with the insulin-resistance and/or hyperinsulinemia in non diabetic obese patients. Twenty-two non obese (13 women and 9 men) and 30 obese patients (BMI>30) were studied, who were divided into two groups according to the total lipid levels. The first group was formed by 18 obese patients (10 women and 8 men) with normal serum cholesterol (Chol) concentration <200mg/dL and triglycerides (TG)<150mg/dL (NO), while the second group were formed by 12 obese patients (3 women and 9 men) with elevated Chol level >200mg/dL and/or TG>150mg/dL (HO). A clinical and anthropometric examination was performed to each patient, as well as a glucose tolerance test, including serum glucose and insulin determinations. Likewise, the plasma lipoproteins (VLDL, LDL, HDL2 and HDL3) were isolated by ultracentrifugation and their cholesterol and triglycerides content were determined by enzymatic methods. In this report, we demonstrate the existence of compensatory basal hyperinsulinemia in men and women on both obese patients populations as well as alterations in the lipoprotein composition, mostly a TG overload even on NO. On the other hand, the presence of lipids and lipoproteins modification were obvious in those patients with abdominal obesity, on whom the hyperinsulinemia was more evident, which could be related with the high risk of cardiovascular disease in this kind of patients.

*Recibido: 30-5-95. Aceptado: 1-9-95.*

## INTRODUCCION

La obesidad se define como un excesivo depósito de energía en forma de grasa, y ha sido relacionada con efectos adversos sobre la salud, demostrándose reiteradamente, por estudios prospectivos epidemiológicos, el desarrollo de enfermedad

cardiovascular y de diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)(4).

El riesgo elevado de aterosclerosis asociado con obesidad ha sido atribuido a anormalidades en la concentración de las lipoproteínas plasmáticas tales como, aumento en el contenido de colesterol (Col) de las

lipoproteínas de muy baja y de baja densidad (VLDL-C y LDL-C) y disminución de Col de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) (21). Sin embargo, estas anomalías en la concentración de las lipoproteínas no ha sido observada en todo paciente obeso (18). Por otro lado, diversos investigadores han mostrado que además de las alteraciones de las concentraciones de lípidos y de apoproteínas, las alteraciones en la estructura y composición de éstas pueden jugar un papel importante en el desarrollo de problemas cardiovasculares (2, 27).

Así mismo, la obesidad también ha sido incluida como uno de los elementos del síndrome de insulino-resistencia, el cual es mayor cuando la obesidad está localizada en la región central del cuerpo (4). Por otro lado, se ha encontrado asociación entre este síndrome de insulino-resistencia y la presencia de dislipidemias (13, 22, 23, 24). Basados en estos hechos se realizó este estudio con el fin de analizar la composición de las fracciones lipoproteicas (VLDL, LDL, HDL2 y HDL3) aisladas por ultracentrifugación, en relación a su contenido de Col y triglicéridos (TG), en individuos obesos, con concentraciones de Col y TG entre límites normales (obesos normolipidémicos, ON) y aquellos que presentaron niveles de Col y/o TG por encima del rango considerado normal (obesos hiperlipidémicos, OH) y observar si existe o no relación entre la composición de las fracciones y la hiperinsulinemia, insulino-resis-

tencia y la distribución de la grasa corporal.

### PACIENTES Y METODOS

El estudio se realizó en 30 pacientes obesos, con un índice de masa corporal (IMC) >30, que asisten a la consulta de Enfermedades Metabólicas de la Sección de Bioquímica del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en Maracaibo, Venezuela, los cuales fueron divididos en 2 grupos según la concentración de lípidos totales. Un primer grupo de 18 pacientes obesos (10 mujeres y 8 hombres), con concentración de Col <200 mg/dL y TG <150 mg/dL (ON) y un segundo grupo de 12 pacientes obesos (3 mujeres y 9 hombres) con concentraciones de Col >200 mg/dL y/o TG >150 mg/dL (OH). Ambos grupos fueron comparados con un grupo control de 22 individuos (13 mujeres y 9 hombres) con un IMC <30.

A los individuos de cada grupo se les practicó un examen clínico y antropométrico. Fueron descartados aquellos sujetos que presentaron hipertensión arterial, enfermedades endocrinas o aquellos individuos que estuvieran para el momento del estudio, recibiendo algún medicamento que pudiera afectar el metabolismo lipídico o de los carbohidratos.

A cada individuo se le tomó una muestra de sangre venosa (30 ml) después de un ayuno de por lo menos de 12 horas, para la obtención del suero para las determinaciones

basales de Col, TG y HDL-C por métodos enzimáticos comerciales (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, USA), glicemia por el método de la glucosa-oxidasa (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, USA) e insulínemia por R.I.A. ( I125 Kit Coat-A-Count Diagnostic Products, USA). Por otro lado, se realizó la separación de las lipoproteínas del plasma por ultracentrifugación (modificación del método de Redgrave y col.) (25) el cual esta basado en preparaciones de gradientes discontinuos con solución de BrK que corresponden en forma decreciente a las densidades 1,21 g/ml, 1,063 g/ml, 1,019 g/ml y 1,006 g/ml y donde se ubican a su vez las fracciones HDL3, HDL2, LDL y VLDL respectivamente. Se utilizó una ultracentrifuga Sorvall OTD-COMBI y un rotor SW 50Ti a 200.000g por 24 horas a 20 °C.

Seguidamente a cada individuo se le suministraron 75 g de glucosa por vía oral (Glicolab, Relab, Venezuela) para la realización de la prueba de sobrecarga de glucosa oral. Se tomaron muestras sucesivas a los 30, 60, y 120 min para la determinación de glicemia e insulínemia por los métodos ya descritos.

Las áreas de la respuesta glicémica (AG) e insulínica (AI) se calcularon según la formula:  $\text{Area} = 0,25 ([\text{gluc}] \text{ ó } [\text{ins}] \text{ a } 0 \text{ min}) + 0,5 ([\text{gluc}] \text{ ó } [\text{ins}] \text{ a } 30\text{min}) + 0,75 ([\text{gluc}] \text{ o } [\text{ins}] \text{ a } 60\text{min}) + 0,5 ([\text{gluc}] \text{ o } [\text{ins}] \text{ a } 120 \text{ min})$  (25).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Analy-

sis System (SAS). Se realizó el análisis de variancia a los diferentes grupos, seguidamente la prueba de Rangos Múltiples de Duncan para comparar cada grupo con el grupo control, además de correlaciones entre las diferentes variables, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

## RESULTADOS

La Tabla I muestra los parámetros físicos de los individuos estudiados. Se observa que la edad promedio fue similar en los dos grupos de individuos, mientras que el IMC fue significativamente diferente en el grupo de individuos obesos, tanto en el grupo de ON ( $p < 0,05$ ) como en los OH ( $p < 0,05$ ) en ambos sexos, con respecto al grupo control. Así mismo, no hubo diferencias significativas entre los grupos de obesos ON y OH. En esta misma tabla se muestran los valores del cociente cintura cadera (CCC) y observamos claramente que ambos grupos del sexo femenino presenta una obesidad ginecoide ( $\text{CCC} < 0,9$ ), pero con una tendencia a la obesidad androide en el grupo de OH. Por otro lado, los hombres tanto ON como OH presentan obesidad del tipo androide o central ( $\text{CCC} > 1,0$ ), siendo significativamente diferente ( $p < 0,05$ ) con respecto al grupo control en ambos grupos, inclusive entre OH comparado con el grupo de ON ( $p < 0,05$ ).

La Tabla II muestra las concentraciones séricas totales de Col, TG y HDL-C. Se observa que los niveles de Col y TG fueron significativamen-

**TABLA I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS**

	No obesos						Obesos					
	F			M			ON			OH		
	(13)*		(9)	(10)	(8)	(9)						
EDAD (años)	28,50 ± 1,05	33,70 ± 3,60	35,10 ± 2,60	38,20 ± 3,10	42,00 ± 7,10	38,30 ± 3,06						
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,60 ± 0,77	24,10 ± 0,43	34,10 ± 1,06 <sup>a</sup>	36,60 ± 2,30 <sup>a</sup>	35,00 ± 1,70 <sup>a</sup>	33,20 ± 0,60 <sup>a</sup>						
CCC	0,74 ± 0,01	0,91 ± 0,02	0,77 ± 0,03	1,00 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,81 ± 0,02 <sup>a</sup>	1,05 ± 0,01 <sup>ab</sup>						

Los valores representan la media ± EE.

a.  $p < 0,05$  con respecto a no obesos.

b.  $p < 0,05$  con respecto al grupo de ON.

\*. Número de casos.

IMC. Índice Masa Corporal.

CCC. Cociente Cintura/Cadera.

ON. obesos normolipidémicos.

OH. obesos hiperlipidémicos.

**TABLA II**  
**CONCENTRACION DE COLESTEROL, TRIGLICERIDOS Y HDL-C SERICOS**  
**BASALES DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS**

	No obesos						Obesos							
	F			M			ON			OH				
Colesterol (mg/dL)	163,8 ± 7,1 (13)*	160,3 ± 14,0 (9)	175,8 ± 5,5 (10)	182,3 ± 14,4 (8)	230,0 ± 16,2 <sup>ab</sup>	217,3 ± 13,0 <sup>ab</sup>	130,0 ± 36,1 <sup>a</sup>	231,8 ± 39,0 <sup>ab</sup>	47,2 ± 2,1	35,8 ± 2,3	41,4 ± 3,3	43,2 ± 2,6 <sup>a</sup>	51,6 ± 4,7	39,2 ± 4,6
Triglicéridos (mg/dL)														

Los valores representan media ± EE.

a. p <0,05 con respecto a no obesos.

b. p <0,05 comparado con el grupo de ON.

\*. Número de casos.

ON obesos normolipidémicos.

OH. obesos hiperlipidémicos.

te superiores ( $p < 0,05$ ) en el grupo de individuos OH con respecto al grupo no obeso y comparados con el grupo de ON, en este caso con excepción del sexo femenino, como lo establece el protocolo. En ellos las concentraciones de HDL-C resultaron similares en todos los grupos.

Cuando observamos el perfil de la respuesta glicémica e insulínica a la ingestión de 75 g de glucosa vía oral (Tabla III), en el grupo del **sexo femenino** vemos que la respuesta fue similar al grupo no obesa durante toda la prueba con excepción a los 60 min donde se obtuvieron concentraciones de glicemia significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) tanto en el grupo de ON como en el grupo de OH. Por otro lado las concentraciones de insulina basal fueron significativamente superiores ( $p < 0,05$ ), en ambos grupos de obesos tanto en ON como en OH. Así mismo, estos niveles de insulina basal también fueron significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) en el grupo de OH (22,0 uU/ml) comparado con el grupo de ON (12,8 uU/ml). La respuesta insulínica a la sobrecarga con glucosa fue similar en todos los grupos.

La respuesta glicémica a la sobrecarga con glucosa en el **sexo masculino**, (Tabla III) fue similar en los dos grupos de obesos (tanto en ON como en OH) con respecto al grupo no obeso. Sólo a los 30 min la concentración de glicemia fue significativamente superior en el grupo de OH comparado con el grupo de ON. Por otro lado, la concentración de insulina basal, estuvo significati-

vamente por encima del grupo no obeso (13,1 uU/ml) ( $p < 0,05$ ), tanto en los ON (29,6 uU/ml) como en los OH (20,6 uU/ml). También se muestra que la respuesta insulínica a la sobrecarga con glucosa oral, fue significativamente superior ( $p < 0,05$ ) a los 60 min en ambos grupos de obesos ON y OH, con respecto al grupo no obeso, mientras que a los 120 min resultó significativamente superior en el grupo de OH.

La Tabla IV muestra los valores de las áreas glicémicas e insulínicas de los grupos de obesos comparados con los no obesos. Observamos como las áreas glicémicas fueron significativamente ( $p < 0,05$ ) superiores en los OH en ambos sexos y en los ON del sexo masculino, mientras que las áreas insulínicas fueron superiores en ambos grupos de obesos del sexo masculino (siendo solo significativo en los OH); por el contrario en el sexo femenino no fue diferente del grupo no obesa del mismo sexo.

En relación al contenido de Col en las diferentes fracciones lipoproteicas, solo se observó (Tabla V), un aumento significativo del Col ( $p < 0,05$ ) en las VLDL en las mujeres obesas (tanto ON como OH), con respecto al grupo no obeso. Además, en ellas este colesterol en las OH fue superior al de las ON. Las LDL se encontraron significativamente sobrecargadas ( $p < 0,05$ ) de Col en el grupo de OH tanto en el sexo femenino como masculino con respecto al grupo no obeso y comparado con el grupo ON. En la subfracción HDL2, se observó que la concentra-

**TABLA III**  
**NIVELES BASALES Y DESPUES DE LA SOBRECARGA CON**  
**GLUCOSA ORAL DE GLICEMIA E INSULINA**

	Glicemia mg/dl					Insulina uU/ml						
	0	30	60	120	0	30	60	120	0	30	60	120
No obesos	F (13) <sup>a</sup>	78,9 ± 3,2	108,60 ± 5,5	83,0 ± 7,50	76,7 ± 4,9	9,7 ± 1,05	90,5 ± 15,8	85,9 ± 38,4	46,6 ± 7,3			
	M (9)	84,0 ± 2,1	120,50 ± 6,6	103,6 ± 5,10	86,1 ± 2,9	13,1 ± 1,50	104,3 ± 11,6	84,7 ± 14,3	83,6 ± 21,0			
Obesos normolipidémicos (ON)	F (10)	80,0 ± 3,0	111,00 ± 5,8	107,0 ± 9,70 <sup>a</sup>	95,8 ± 4,8	12,8 ± 0,93 <sup>a</sup>	59,6 ± 5,2 <sup>a</sup>	68,0 ± 5,5	59,9 ± 5,7			
	M (8)	91,5 ± 3,2	128,50 ± 11,5	134,7 ± 14,0	100,8 ± 7,7	29,6 ± 8,50	121,1 ± 35,0	145,5 ± 19,0 <sup>a</sup>	99,4 ± 20,8			
Obesos hiperlipidémicos (OH)	F (3)	96,3 ± 6,8	143,00 ± 16,0	122,0 ± 14,0 <sup>a</sup>	103,6 ± 4,4	22,0 ± 4,0 <sup>ab</sup>	71,3 ± 21,7	64,3 ± 18,0	58,0 ± 18,0			
	M (9)	90,0 ± 3,6	148,70 ± 8,9 <sup>b</sup>	141,7 ± 16,0	103,3 ± 8,8	20,6 ± 1,80 <sup>a</sup>	137,7 ± 22,0	139,5 ± 19,0 <sup>a</sup>	111,0 ± 39,0 <sup>a</sup>			

Los valores representan promedio ± EE.

a. p < 0,05 con respecto a no obesos.

b. p < 0,05 comparados con el grupo de obesos normolipidémicos.

<sup>a</sup>Números de casos.

**TABLA IV**  
**AREAS GLICÉMICAS E INSULÍNICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS**

		Area Glicémica (mg/dl)	Area Insulínica (uU/ml)
No obesos	F (13)*	181,83 ± 9,20	141,69 ± 17,63
	M (9)	199,90 ± 8,25	144,50 ± 15,40
Obesos normolipídemicos (ON)	F (10)	203,70 ± 11,40 <sup>a</sup>	116,80 ± 6,69
	M (8)	239,05 ± 18,69 <sup>a</sup>	186,70 ± 36,70
Obesos hiperlipídemicos (OH)	F (3)	239,10 ± 21,34 <sup>a</sup>	116,20 ± 32,66
	M (9)	254,28 ± 19,94 <sup>a</sup>	241,84 ± 26,20 <sup>ab</sup>

Los valores representan promedio ± EE.

a.  $p < 0,05$  con respecto al grupo no obeso.

b.  $p < 0,05$  con respecto a los ON.

\* Números de casos.

ción de Col sólo estaba disminuida significativamente ( $p < 0,05$ ) en las ON del sexo femenino, por el contrario en los hombres se encontró significativamente elevado con respecto al grupo no obeso. Por otro lado, la HDL3 se encontró cargada significativamente de Col ( $p < 0,05$ ) en el grupo de OH.

Los TG (Tabla V), se encontraron significativamente elevados ( $p < 0,05$ ) en el grupo de OH de ambos sexos con respecto al grupo no obesos en todas las fracciones, mientras que en los ON, a pesar de tener los niveles de TG totales dentro de límites normales, casi todas las fracciones se encontraron significativamente ( $p < 0,05$ ) sobrecargadas de TG con excepción de las VLDL y HDL3 del sexo femenino y las VLDL del sexo masculino.

La Tabla VI muestra la relación Colesterol/Triglicéridos (Col/TG) en la diferentes fracciones. Observamos que ésta fue menor en casi todas las fracciones lipoproteicas del grupo obeso, indicando de una manera más precisa la sobrecarga de TG de la mayoría de las partículas. En las VLDL la disminución de la relación Col/TG solo fue significativa para los OH del sexo masculino con respecto al grupo control y comparado con el grupo de ON ( $p < 0,05$ ). Mientras en las LDL la relación fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en los ON y OH del sexo masculino. En las HDL2 la disminución de la relación solo fue significativa en los ON y OH del sexo femenino, a diferencia de las HDL3 donde la sobrecarga de TG fue evidente en todas

los grupos de obesos, a pesar de que solo resultó significativo ( $p < 0,05$ ) para los ON del sexo femenino y los OH del sexo masculino.

## DISCUSION

Se ha establecido que la obesidad es uno de los factores de riesgo para desarrollar precozmente aterosclerosis, específicamente con la obesidad abdominal, ésta a su vez ha sido relacionada con alteraciones del metabolismo lipídico y de carbohidratos, hiperinsulinemia y/o insulino-resistencia (IR) (8, 15). Asimismo, la hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuente en la obesidad (11, 26), acompañada muchas veces de disminución de la concentración de HDL-C.

Los resultados obtenidos en este estudio estarían acordes con lo reportado por otros investigadores (16, 26), por cuanto la elevación de la concentración de TG fue la más frecuente, especialmente en el sexo masculino (44%), mientras que en el sexo femenino fue la hipercolesterolemia (66%). Sin embargo hay que resaltar el hecho que en nuestro estudio el número de mujeres OH es reducido, ya que la mayoría de las mujeres obesas que acuden nuestra consulta no presentaban alteraciones lipídicas. Esta característica del perfil lipídico de las mujeres obesas quizá pudiera ser debida al efecto protector de su estado premenopáusicico puesto que su edad promedio fue  $35 \pm 2,6$  años para las ON y  $42 \pm 7,1$  para las OH (5).

**TABLA V**  
**CONCENTRACION DEL COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS**  
**EN LAS FRACCIONES LIPOPROTEICAS**

	No Obesos				Obesos			
	F		M		F		M	
	(13)*	(9)	(10)	(8)	(3)	(9)	(3)	(9)
VLDL (mg/dL)								
Colesterol	27.30 ± 4.10	38.20 ± 4.40	40.40 ± 3.4 <sup>a</sup>	38.30 ± 5.7	57.30 ± 4.00 <sup>ab</sup>	51.4 ± 9.60		
Triglicéridos	49.60 ± 7.8	85.10 ± 15.30	71.90 ± 11.2 <sup>a</sup>	76.40 ± 11.7	103.60 ± 3.40 <sup>a</sup>	191.0 ± 3.30 <sup>a</sup>		
LDL (mg/dL)								
Colesterol	87.40 ± 7.30	87.50 ± 9.60	97.80 ± 7.3	99.60 ± 12.0	120.60 ± 0.58 <sup>ab</sup>	123.7 ± 9.80 <sup>ab</sup>		
Triglicéridos	11.36 ± 0.94	7.81 ± 1.20	12.60 ± 1.1	15.20 ± 3.1 <sup>a</sup>	16.00 ± 0.58 <sup>ab</sup>	22.1 ± 3.20 <sup>ab</sup>		
HDL <sub>2</sub> (mg/dL)								
Colesterol	19.10 ± 2.20	12.40 ± 2.30	13.70 ± 2.2 <sup>a</sup>	20.60 ± 3.9 <sup>a</sup>	17.60 ± 3.50	17.5 ± 4.20		
Triglicéridos	2.90 ± 0.55	2.20 ± 1.00	9.57 ± 3.1 <sup>a</sup>	5.50 ± 1.6 <sup>a</sup>	5.40 ± 1.40 <sup>a</sup>	3.0 ± 0.93 <sup>a</sup>		
HDL <sub>3</sub> (mg/dL)								
Colesterol	27.60 ± 1.90	23.20 ± 2.00	24.90 ± 2.8	23.00 ± 2.8	34.00 ± 2.10 <sup>a</sup>	22.8 ± 1.06		
Triglicéridos	7.00 ± 0.94	4.70 ± 0.66	9.50 ± 1.5	7.40 ± 1.3 <sup>a</sup>	9.80 ± 1.70 <sup>a</sup>	10.3 ± 2.00 <sup>a</sup>		

Los valores representan la media ± EE.

a.  $p < 0.05$  con respecto a no obesos.

b.  $p < 0.05$  con respecto al grupo de ON.

\* Números de casos.

ON. obesos normolipidémicos.

OH. obesos hiperlipidémicos.

**TABLA VI**  
**RELACION COLESTEROL/TRIGLICERIDOS EN LAS**  
**DIFERENTES FRACCIONES LIPOPROTEICAS**

	Obesos					
	No obesos			OH		
	F	M	ON	F	M	M
	(13) <sup>*</sup>	(9)	(10)	(8)	(3)	(9)
VLDL	0,62 ± 0,05	0,5 ± 0,06	0,65 ± 0,05	0,51 ± 0,06	0,7 ± 0,2	0,3 ± 0,03 <sup>ab</sup>
LDL	8,30 ± 0,80	14,0 ± 2,40	8,40 ± 1,10	7,60 ± 1,25 <sup>a</sup>	7,6 ± 0,8	7,0 ± 1,30 <sup>a</sup>
HDL <sub>2</sub>	8,50 ± 2,30	4,7 ± 1,00	2,86 ± 0,90 <sup>a</sup>	5,60 ± 2,50	3,5 ± 0,8 <sup>a</sup>	3,0 ± 0,90
HDL <sub>3</sub>	5,30 ± 1,10	5,8 ± 0,90	3,40 ± 0,70 <sup>a</sup>	4,20 ± 1,10	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,60 <sup>a</sup>

Los valores representan la media ± EE.

a. p <0,05 con respecto no obesos.

b. p <0,05 con respecto al grupo de ON.

\* Números de casos.

ON: obesos normolipidémicos.

OH: obesos hiperlipidémicos.

Por otro lado, no encontramos disminución de la concentración de las HDL-C en ninguno de los grupos de obesos con respecto al grupo control, como ha sido reportado en diferentes estudios epidemiológicos (14). Curiosamente, en el grupo de individuos no obesos del sexo masculino encontramos valores significativamente inferiores ( $35 \pm 2,3$ ) comparado con el grupo de ON del mismo sexo ( $43,2 \pm 2,6$ ) ( $p < 0,05$ ), debido a la disminución del Col total en HDL2. Este hallazgo ha sido observado en trabajos previos realizados en nuestro (21) y otros laboratorios (3). Bosch y col encontraron (3) un alto porcentaje de individuos con concentraciones bajas de colesterol de HDL en ausencia de dislipidemias (22% de los hombres y 33% en mujeres).

La obesidad abdominal ha sido relacionada por diferentes estudios prospectivos, con niveles elevados de triglicéridos y disminución de HDL-C (7,8). En nuestros resultados es evidente que los individuos con alteraciones en los niveles de TG son los que presentan obesidad abdominal; tanto en el sexo femenino (CCC  $> 0,8$ ) como en el sexo masculino (CCC  $> 1,0$ ). Sin embargo no observamos esta relación con los niveles de HDL-C. La hiperinsulinemia está casi siempre presente en pacientes obesos, tanto en estados de ayuno como posprandial, la cual unida con una acción de la insulina periférica normal o disminuida determinada por la utilización de la glucosa, define el grado de insulino-

resistencia (10,30). En nuestro estudio utilizamos la prueba de sobrecarga de glucosa oral (PTGO) midiendo las concentraciones de glicemia e insulina en el suero, una prueba sencilla que nos permite determinar el posible estado de insulinoresistencia en los sujetos estudiados (6). Encontramos que los individuos ON y OH del sexo femenino presentaron niveles similares de glicemia durante la PTGO, mientras que se observa hiperinsulinemia basal en ambos grupos de obesos tanto en hombres como en mujeres, reflejando un aumento compensatorio de la producción de insulina, el cual es superior en el grupo de OH, (evidenciado también por el aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del área insulínica en este grupo) y de esa manera poder mantener los niveles de glicemia dentro de los valores normales. Esta evidencia es aún más notable si calculamos la relación glu/ins basal ya que observamos una disminución en las mujeres obesas tanto en el grupo de ON ( $6,7 \pm 0,87$ ) como de OH ( $5,2 \pm 1,3$ ) con respecto al grupo no obeso ( $9,5 \pm 1,3$ ), sin embargo se nota un aumento de esta relación a los 60 min en ON ( $1,6 \pm 0,46$ ) y OH ( $2,2 \pm 1,6$ ) con respecto al grupo no obeso ( $1,2 \pm 0,2$ ). Asimismo el área glicémica fue significativamente ( $p < 0,05$ ) superior en las mujeres tanto ON como OH, lo que refleja que los niveles de insulina no fueron suficientes para normalizar la glicemia como sucedería en el grupo no obeso. Por otro lado los hombres obesos tanto los ON como los OH

presentaron cifras de glicemia basal y durante la PTGO similares al grupo no obeso, producto de la hiperinsulinemia basal y durante toda la PTGO que se observa en ambos grupos de obesos, pero que pareciera no compensar totalmente los niveles de glicemia, ya que el area glicémica resultó significativamente superior ( $p < 0,05$ ) en ambos grupos de obesos tanto ON como OH. Sin embargo observamos que la hiperinsulinemia tiende a normalizarse en el grupo de ON, no así en el grupo de OH y esto se ve reflejado en una disminución significativa de la relación glu/ins en ambos grupos de obesos a nivel basal en ON ( $4,3 \pm 0,75$ ) y OH ( $4,6 \pm 1,1$ ), mientras que a los 60 min esta disminución solo fue significativa en el grupo de ON ( $1,0 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ) con respecto al grupo no obeso ( $1,18 \pm 0,19$ ).

Los resultados del presente estudio indican que los obesos estudiados tanto del sexo femenino como el masculino, inclusive aquellos con Col y TG dentro de límites normales solo presentan hiperinsulinemias basales. Sin embargo el grado de hiperinsulinemia y/o insulino-resistencia parece no ser igual en ambos sexos, ya que las respuestas a la sobrecarga de glucosa fueron diferentes. En nuestros resultados se observan LDL enriquecidas de TG en los hombres obesos, inclusive en aquellos que tienen Col y TG normales, lo que pudiera corresponder a las LDL pequeñas, densas, pobres en ésteres de colesterol y ricas en TG, asociadas con niveles

de Col y TG elevados y disminución de HDL-C y apo A1, además de disminución de la inmunoreactividad con un anticuerpo monoclonal que reconoce el sitio de unión del receptor con la apo B, asociadas éstas con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (2, 12, 17, 19, 20). En las mujeres obesas sólo en el grupo de OH se encontró la LDL cargada de TG. Sin embargo cuando analizamos la relación Col/TG de esta fracción lipoproteica, observamos que es sólo en los hombres obesos, tanto ON como OH, que esta relación resultó significativamente menor con respecto al grupo control, lo que indica predominancia neta de TG.

Es conocido que el metabolismo de la VLDL esta relacionado con la fracción HDL. Los componentes de superficie de los remanentes de las lipoproteínas ricas en TG son transferidos a la HDL durante su metabolismo, por lo que alteraciones en el metabolismo de las VLDL interfieren con el metabolismo de las HDL (28). De esta manera existe una relación inversa entre el contenido de TG y Col de estas dos fracciones lipoproteicas, la cual es realizada por la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC). Múltiples estudios han reportado en individuos con diferentes grados de insulino-resistencia, alteraciones en la composición de ambas fracciones, como VLDL enriquecidas con Col y HDL cargadas de TG donde parece estar implicada la PTEC (9).

Nuestros resultados coinciden con estas evidencias ya que observamos una sobrecarga de TG de las

subfracciones HDL2 y HDL3, pero sin modificación de su contenido de colesterol. Al mismo tiempo sí observamos la relación Col/TG de las VLDL podemos notar que estas partículas parecen estar cargadas tanto de TG como Col, con excepción de los hombres OH, donde si se observa una sobrecarga significativa ( $p < 0.05$ ) principalmente de TG en esta partícula, mientras que en las mujeres OH parecen estar cargadas de Col, probablemente debido a una PTEC muy activa. Asimismo la LDL de los hombres ON y OH también se encuentra significativamente cargada de TG.

Cuando correlacionamos las concentraciones de glicemia e insulina con las concentraciones totales de Col, TG y HDL-C, no observamos asociación alguna entre estos parámetros como ha sido reportado por diferentes estudios (1), pero ésta asociación si se hizo presente cuando se comparó la concentración de insulina con el contenido de TG de las VLDL y LDL aunque no en todos los grupos estudiados, resultando para las mujeres NO:  $r=0,51$ , ON:  $r=0,45$ , OH:  $r=0,88$  y en los hombres ON:  $r=0,4$  ( $p < 0,05$ ). La elevación de los TG totales parece también influir en la carga de Col y TG de las VLDL y en la disminución de Col de las HDL2 ya que encontramos correlación positiva entre estas variables (datos no mostrados). Diversos investigadores (1, 24), han demostrado la correlación existente entre la concentración de TG y la IR. Algunos afirman que las lipoproteínas ricas en TG pueden influir en las primeras

etapas de la acción de la insulina, conduciendo a la IR. Por otro lado, es posible que la IR sea la causante del aumento de los TG, ya que la principal lipoproteína transportadora de TG, la VLDL se produce en el hígado y es metabolizada en el plasma en una cascada de delipidación catalizada por la lipoprotein lipasa (LPL), la cual es dependiente de insulina. La interacción de la IR con el metabolismo de los TG puede estar a nivel de la secreción de VLDL o con la actuación de la LPL, originando las alteraciones en la composición de esta lipoproteína, además de las LDL y HDL, como consecuencia de la interacción que existe en el metabolismo de las lipoproteínas.

En este trabajo, nosotros demostramos la existencia de hiperinsulinemia basal compensatoria tanto en hombres como en mujeres en ambas poblaciones de obesos, así como también alteraciones en la composición de las lipoproteínas a pesar de presentar concentraciones de Col y TG totales dentro del rango considerado normal. Por otro lado, encontramos LDL enriquecidas de TG que se encuentran principalmente en el grupo de obesos del sexo masculino (en los cuales la hiperinsulinemia fue relativamente más manifiesta), y las cuales han sido relacionadas con mayor susceptibilidad de oxidación (29); asimismo en este grupo, fue evidente la presencia de obesidad abdominal, a pesar que en nuestros análisis estadísticos no encontramos correlación significativa entre las variables antropométricas, como el CCC, con la hiperinsu-

linemia y los cambios en la composición de las lipoproteínas. Esto sugiere que la población obesa, y específicamente la del sexo masculino, presenta un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que podría estar relacionado con la hiperinsulinemia que está presente en este grupo de pacientes.

#### AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia y al CONICIT, Venezuela, por la ayuda financiera.

Al T.S.U. Amable Linares por la colaboración en el análisis estadístico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ABAD W.G.H., LILLIOJA S., YOUNG A.A., ZAWADZKI J.K., KIJARVINEN H., CHRISTIN L., HOWARD B.V.: Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 36:897-904, 1987.
- 2- BARAKAT H.A., CARPENTER J.W., Mc LENDON V.D., KHAZANIE P., LEGGETT N., HEATH J., MARKS R.: Influence of Obesity, Impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL Structure and composition. *Diabetes* 39:1527-33, 1990.
- 3- BOSCH V., RODRIGUEZ de M., GERON N.: Características de las dislipoproteinemias más frecuentes en Venezuela estudiadas mediante un análisis de ultracentrifugación preparativa. *Invest Clin* 28(1):5-9, 1987.
- 4- BJÖRNTORP P.: Abdominal obesity and the development of noninsulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 4:615-622, 1988.
- 5- BJÖRNTORP P.: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43, 1991
- 6- DE FRONZO R.A., TOBIN J.D., ANDRES R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214-E223, 1979.
- 7- DEPRES J.P., MOORJANI S., JUPIEN P.J., TREMBIAIY A., NADEAU A., BOUCHART C.: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 10:497-511, 1990.
- 8- DONAHUE R.P., ABBOTT R.D., BLOOM E., REED D.M., YANO K.: Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1:822-824, 1987.
- 9- EVANS G.F., BENSCH W.R., ALPENGREN L.D., BAILEY D., KAUFMAN R.F., BUMOL T.F., ZUCKERMAN SH.: Inhibition of cholesteryl ester transfer proteins in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity and apolipoproteins distribution. *J Lipid Res* 35:1634-1645, 1994.
- 10- FEIBER J.D., HAESLER E., JEQUIER E.: Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type II diabetes mellitus. *Diabetología* 36:1221-1229, 1993.

- 11- FONTBONE A., ESCHWEGE E., CAMBIEN F.: Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 32:300-304, 1989.
- 12- GALEANO N.F., MILNE R.W., MARCEL Y.L., LEVY E., Mc LINTOSH R.A., CURTIN E.L., CARPENTIER Y.A., AVIRAM M., WITTE L.D., DECKELBAUM R.J.: Does LDL size or lipid composition determine apoprotein B configuration and binding to the receptor?. *Circulation* 80 (Suppl 2):11-334, 1989.
- 13- HAFFNER S.M., VALDEZ R.A., HAZUDA H.P., MITCHELL B.D., MORALES P.A., STERN M.P.: Prospective analysis of insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 41:715-722, 1992.
- 14- HARGRAVES A.D., LOGAN R.L., EITON R.A.: Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholesterol and obesity: 12 years follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men. *Atherosclerosis* 94:61-67, 1992.
- 15- HUBERT H.B., FEINLEIB N., Mc NAMARA P., CASTELLI W.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26 years follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67:1968-977, 1983.
- 16- KANNEL W.B., GORDON T., CASTELLI W.P.: Obesity and lipids and glucose intolerance: The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 32:1238-1240, 1979.
- 17- KRAUSS R.M., BURKE D.J.: Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 23:97-104, 1982.
- 18- LOCKWOOD D.H., AMATRUDA J.M.: Cellular alterations responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Am J Med* 75:23-31, 1983.
- 19- McNAMARAJ.R., CAMPOS J., ORDOVAS J.M., PETERSON J., WILSON P.W., SCHAEFER E.J.: Effect of gender, age, and lipid status of low density lipoproteins subfraction distribution: results from the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 7:489-90, 1987.
- 20- MUSLINER T.A., GIOTAS C., KRAUSS R.M.: Presence of multiple subpopulations of lipoproteins of intermediate density in normal subjects. *Atherosclerosis* 6:79-87, 1986.
- 21- NIKKILA E.A., KEKKI M.: Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism* 22:1-22, 1977.
- 22- OLEFSKY J.M., REAVEN G.M., FARKUHAR J.W.: Effects of weight reduction on obesity: studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 53:64-76, 1974.
- 23- RABINOWITZ D., ZIERLER K.L.: Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin: Characterization of insulin resistance and evidence for adaptative hyperinsulinism. *J Clin Invest* 41:2173-81, 1962.
- 24- REAVEN G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607, 1988.
- 25- REDGRAVE T.G., ROBERTS D.C., WEST C.E.: Separation of plasma

- lipoproteins by density gradient ultracentrifugation. *Anal Biochem* 65:42-49, 1975.
- 26- RINCON E., RYDER E., VALBUENA H., GARCIA-ZAMBRANO N., CAMPOS G., MORALES L.M., SEMPRUN-FEREIRA M., WILHEM I.: Alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad en adultos. *Invest Clin* 30:229-249, 1989.
- 27- RUDELL L.L., PARKS J.S., JOHNSON F.L., BABIAK J.: Low density lipoproteins in atherosclerosis. *J Lipid Res* 27:465-74, 1986.
- 28- TOMKIN G.H., OWENS D.: Insulin and lipoprotein metabolism with special reference to the diabetic state. *Diabetes/Metabolism Reviews*, Vol 10 (3):225-252, 1994.
- 29- TRIBBLE D.L., HOLL L.G., WOOD P.D., KRAUSS R.M.: Variations in oxidative susceptibility among six low density and particle size. *Atherosclerosis* 93:189-199, 1992.
- 30- TRUGLIA J.A., LIVINGSTON J.N., LOCKWOOD D.H.: Insulin Resistance: Receptor and post-binding defects in human obesity and non-insulin dependent Diabetes Mellitus. *Am J of Med* 23:13-22, 1992.