

METABOLISMO LIPIDICO- LIPOPROTEICO EN LA POSTMENOPAUSIA

Climaterio-2016

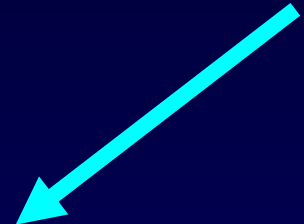
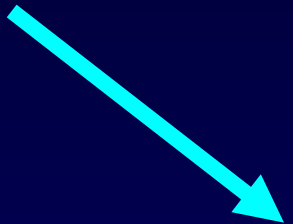
**Prof. Dra. Gabriela Berg
Lab. Lípidos y Aterosclerosis-
Facultad de Farmacia y Bioquímica
UBA**

FACTORES INJURIANTES

- Lipoproteínas modificadas
- Hipertensión
- Diabetes
- Hiperhomocisteinemia
- Infección
- Otros

ELEMENTOS CELULARES

- Monocitos/Macrófagos
- Linfocitos
- Elementos celulares de pared arterial



INFLAMACION CRONICA



ATEROSCLEROSIS

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

FACTORES CON SIGNIFICATIVO COMPONENTE GENETICO

- Niveles elevados de LDL y VLDL
- Bajos niveles de HDL
- Niveles elevados de Lp(a)
- Hipertensión
- Diabetes Mellitus
- Sexo Masculino
- Niveles elevados de homocisteína
- Niveles elevados de fibrinógeno y otros factores hemostáticos
- Síndrome Metabólico
- Insulino-Resistencia
- Obesidad
- Historia Familiar

FACTORES AMBIENTALES

- Tabaquismo
- Sedentarismo
- Dieta rica en grasas
- Agentes Infecciosos

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

FACTORES CON SIGNIFICATIVO COMPONENTE GENETICO

- Niveles elevados de LDL y VLDL
- Bajos niveles de HDL
- Niveles elevados de Lp(a)
- Hipertensión
- Diabetes Mellitus
- Sexo Masculino
- Niveles elevados de homocisteína
- Niveles elevados de fibrinógeno y otros factores hemostáticos
- Síndrome Metabólico
- Insulino-Resistencia
- Obesidad
- Historia Familiar

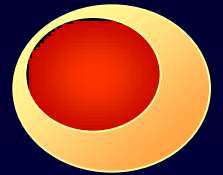
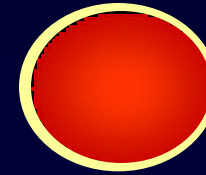
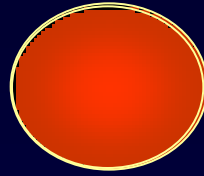
FACTORES AMBIENTALES

- Tabaquismo
- Sedentarismo
- Dieta rica en grasas
- Agentes Infecciosos

Estría Grasa Temprana

Estría Grasa

Ateroma



Lípidos
Lípidos peroxidados
Monocitos/Macrofagos

Madre

• **Colesterol Materno**

• **Factores ambientales**

Fetos

• **Plasma:**
**Colesterol/
lípidos peroxidados**

• **Arteria:**
Formación estría grasa

Niño

• **Persisten diferencias en
expresión de genes
aterogénicos**

• **Susceptibilidad aumentada
a factores de riesgo
convencionales**

Adulto

ATEROGENESIS

FACTORES QUE CONDUCEN A LA ATEROPROGRESION E INESTABILIDAD DE LA PLACA

Infiltración de lípidos

Oxidación

LDL-ox
LDL-ox Ac
MPO
MDA
Lp-PLA2

Inflamación

Inflamación General
-PCR
-SAA
-IL-6
-IL-1
-TNF- α
Activación Macrófagos
-IL-18
-IL-1 RA
-IL-10

Disfunción Endotelial

VCAM
ICAM
E-Selectina
ADMA
Nitrito/
Nitrato

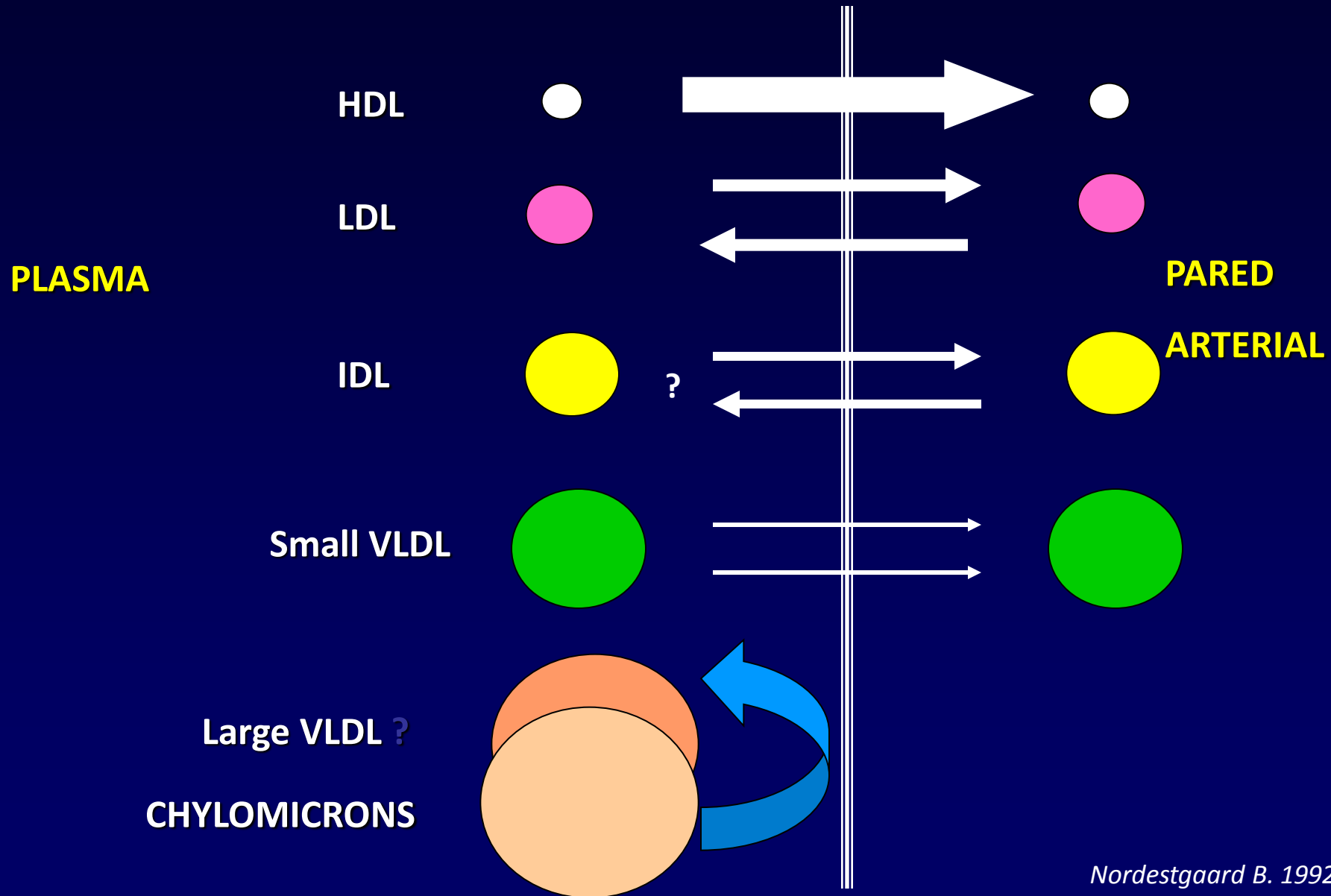
Remodelación Arterial

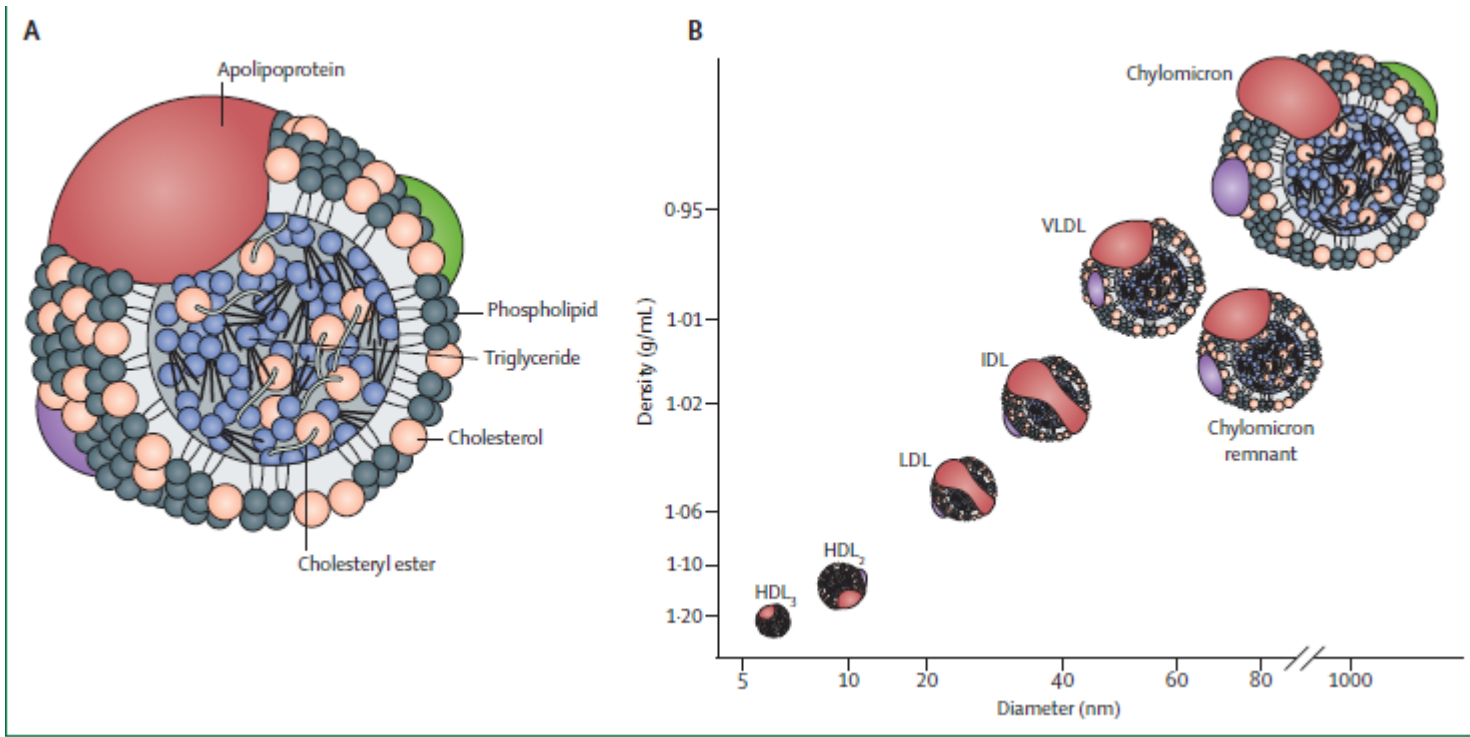
MMPs/
TIMPs

Trombosis

CD40
P-Selectina
TF
TFPI

Tamaño: un factor determinante



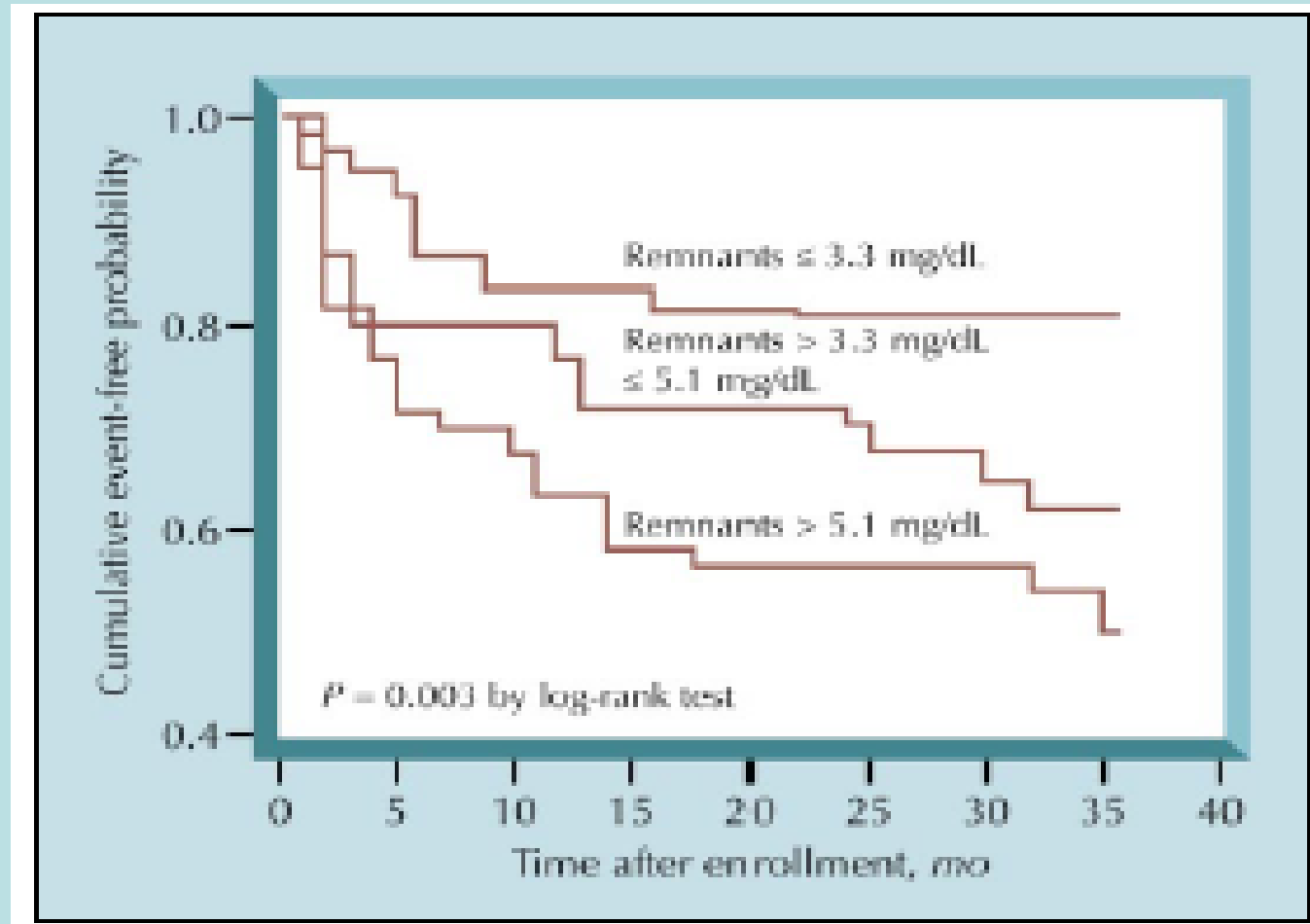


Valor predictivo de RLP-col como indicador de estenosis coronaria en pacientes con triglicéridos normales

	Con estenosis coronaria	Sin estenosis coronaria	p
Total Chol (mg/dl)	195±33	189±31	0.396
LDL-chol (mg/dl)	134±33	116±30	0.033
HDL-chol (mg/dl)	41±11	53±15	<0.0001
TG (mg/dl)	106±25	97±31	0.162
Lp (a) (mg/dl)	22.8±20.1	23.2±28.8	0.721
RLP-chol (mg/dl)	5.9±15.6	4.5±1.9	0.012
Uric acid (mg/dl)	5.7±1.4	5.4±1.9	0.083
Glucose (mg/dl)	109±33	95±18	0.047
BMI (Kg/m ²)	23.8±3.1	23.3±4.2	0.571

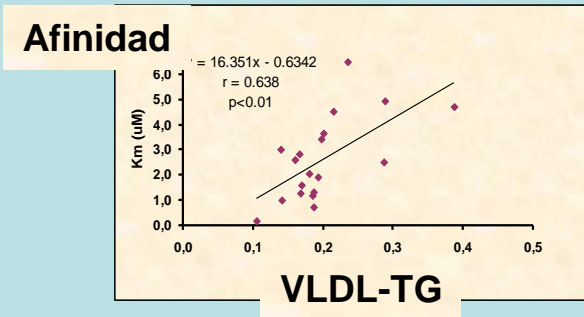
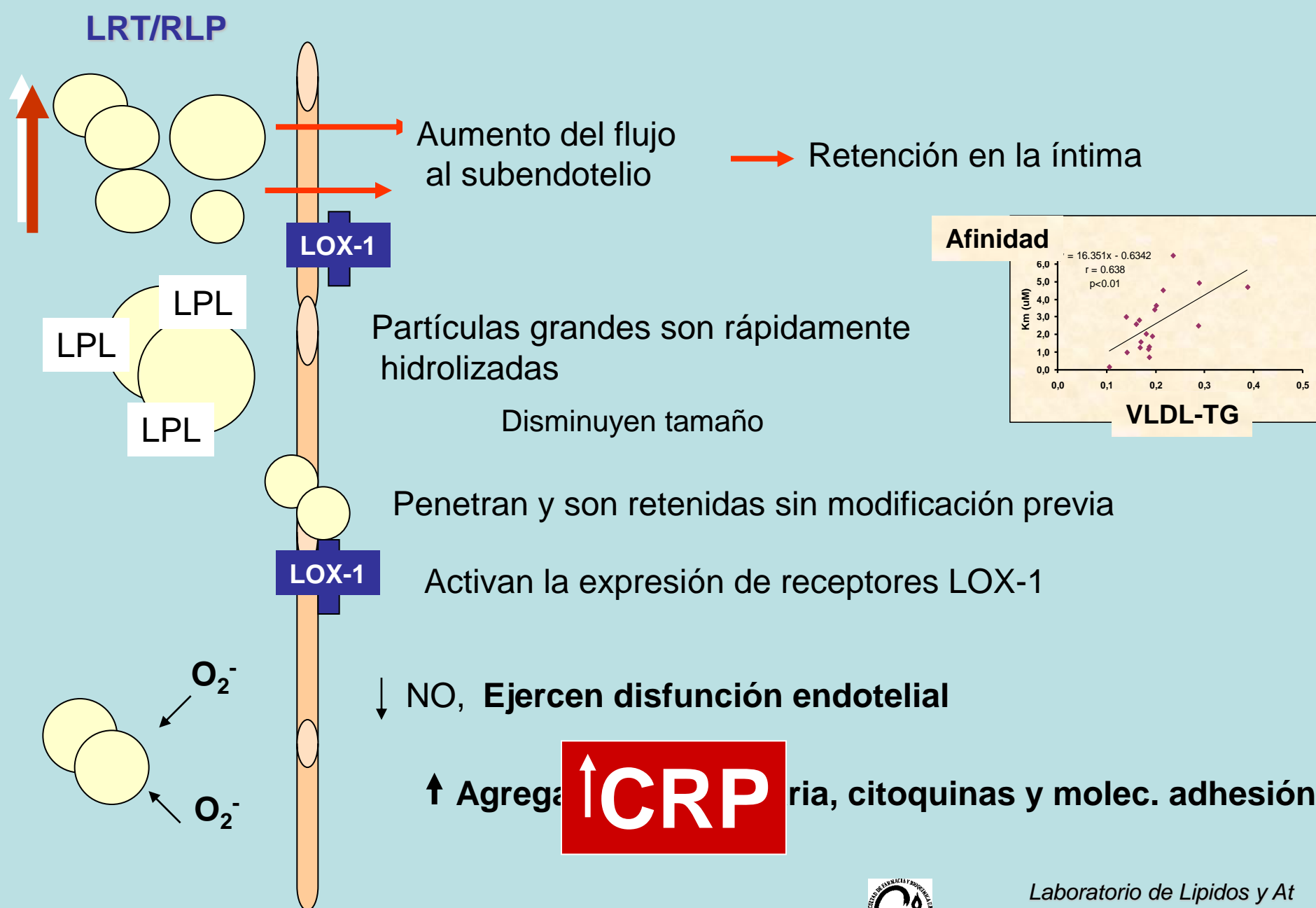


Triglicéridos y partículas remanentes como factores de riesgo CV.

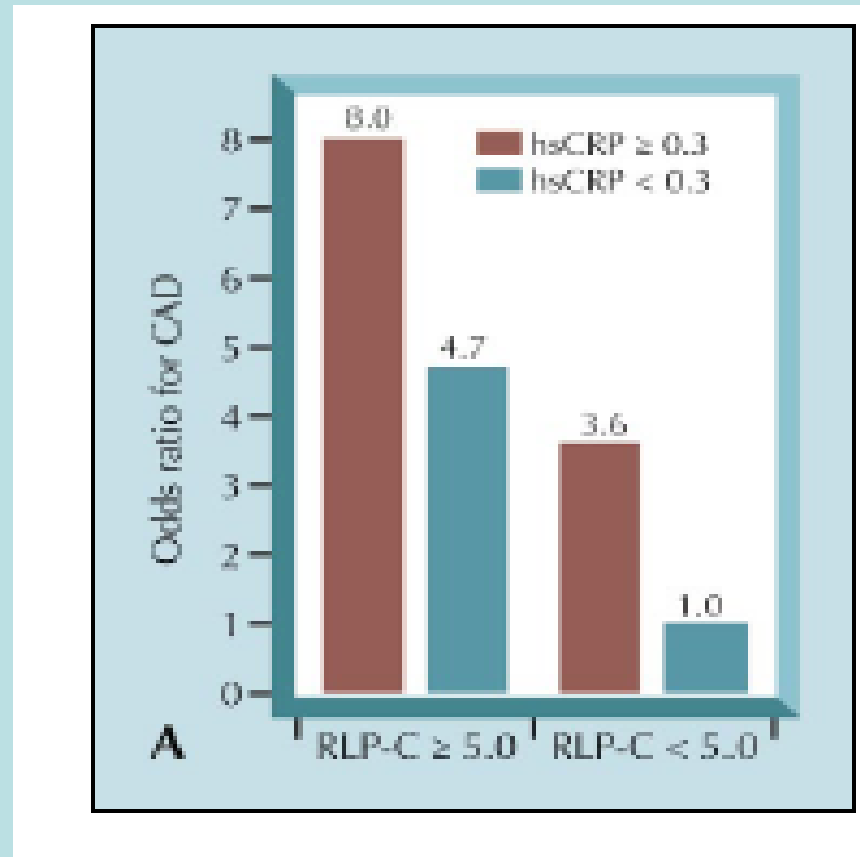


Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)- Comparación de desarrollo de eventos coronarios en diferentes niveles de remanentes- Seguimiento: 3 años

Mecanismo Aterogénico de las lipoproteínas Remanentes



Efecto aditivo de PCRhs y Remanentes en Pacientes con Síndrome Metabólico

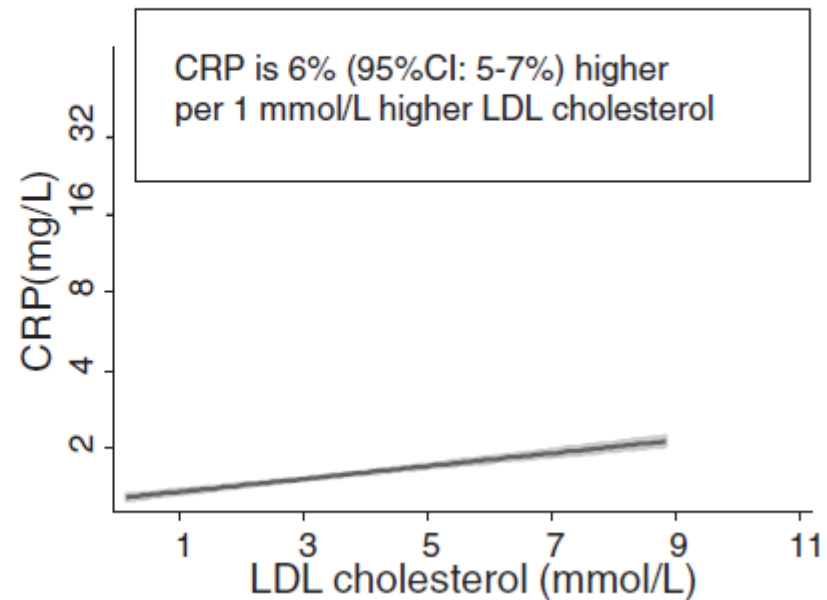
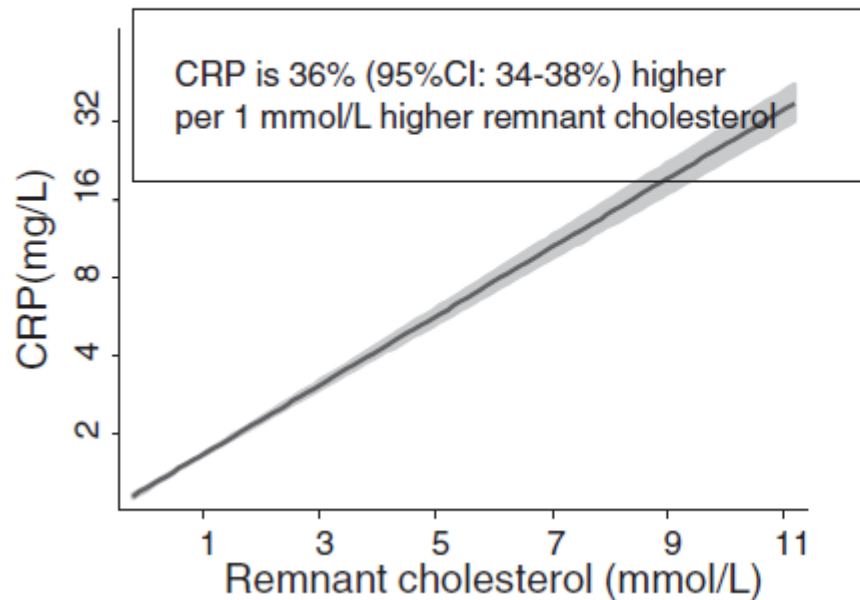


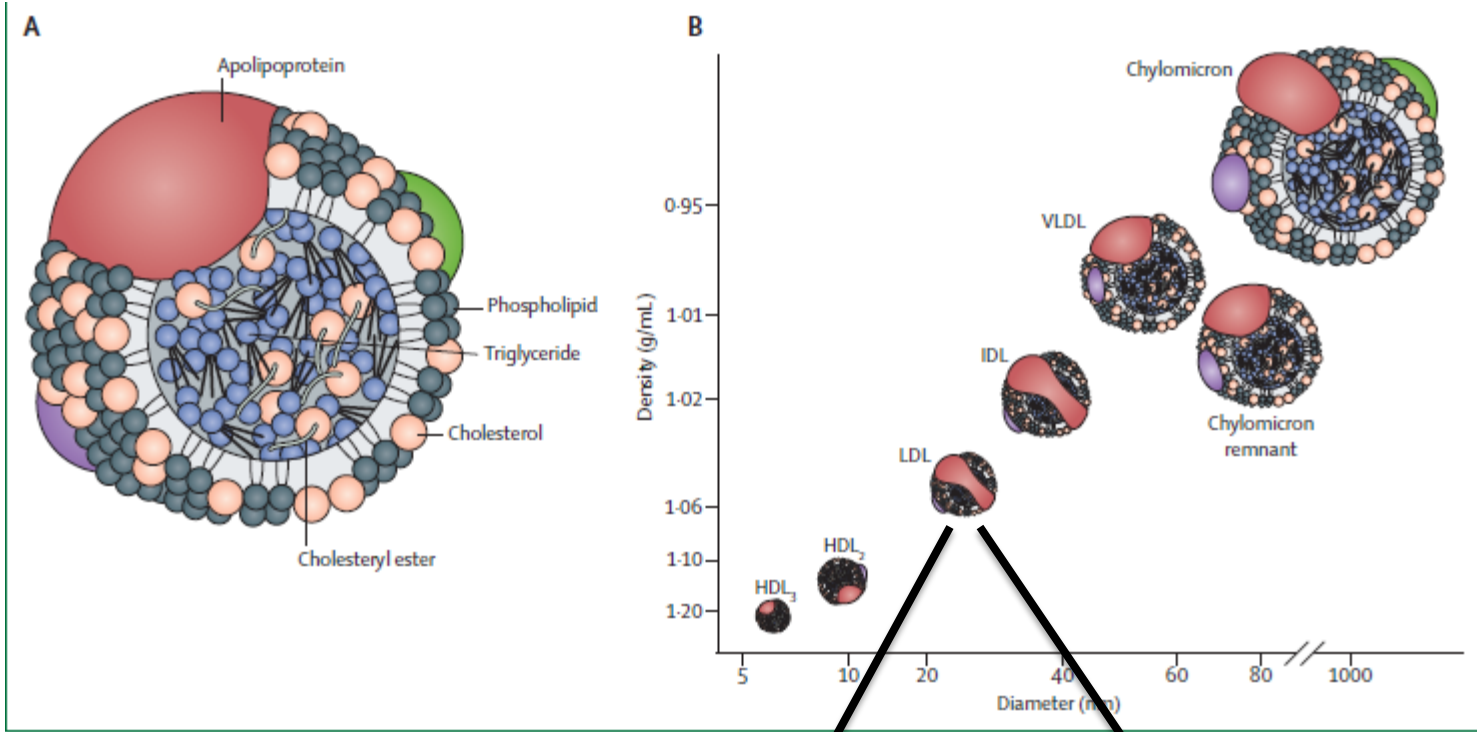
Elevated Remnant Cholesterol Causes Both Low-Grade Inflammation and Ischemic Heart Disease, Whereas Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Causes Ischemic Heart Disease Without Inflammation

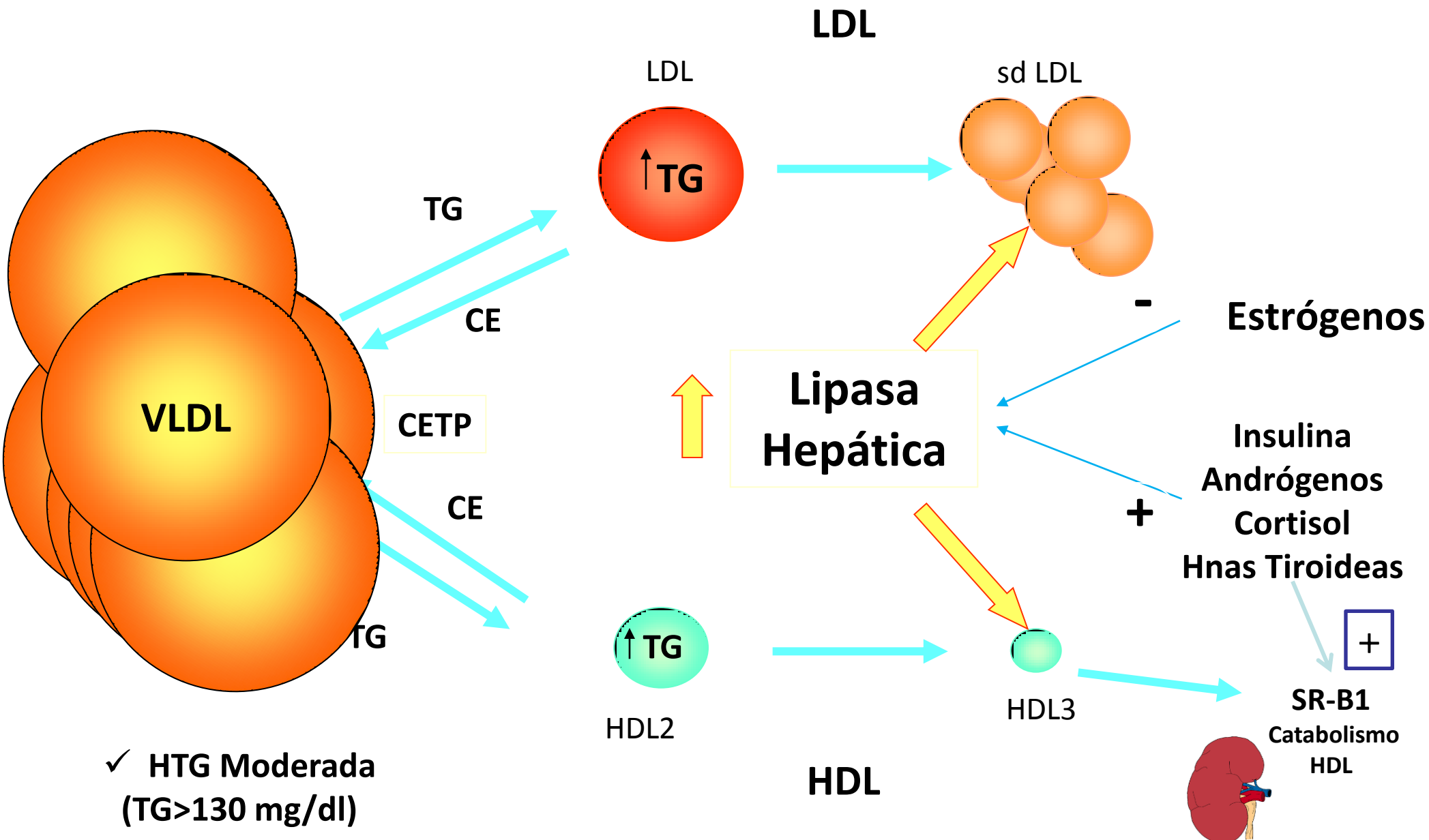
Anette Varbo, Marianne Benn, Anne Tybjærg-Hansen and Børge G. Nordestgaard

Multivariable adjusted

Age, sex, lipid-lowering therapy, smoking, hypertension, menopause, and hormone replacement therapy (women only).

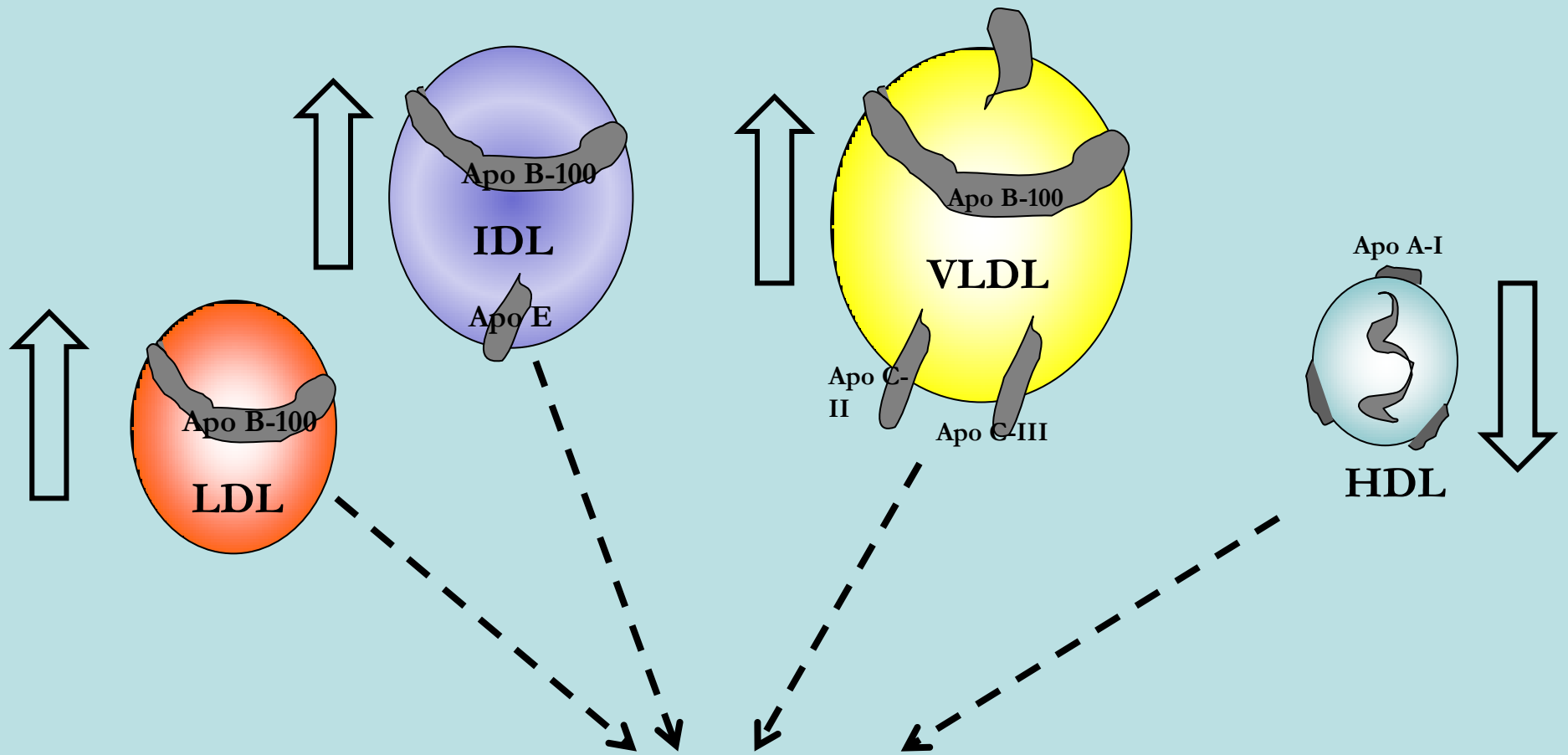






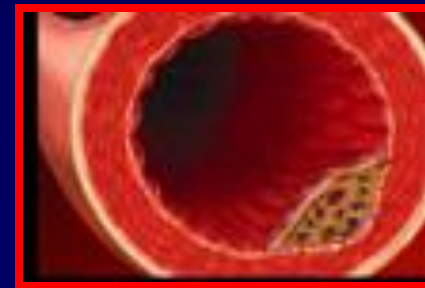
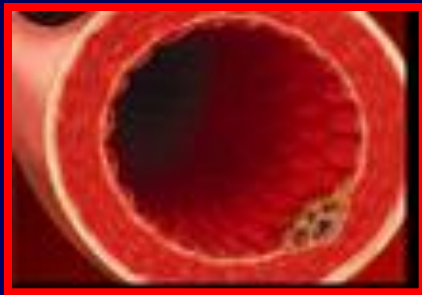
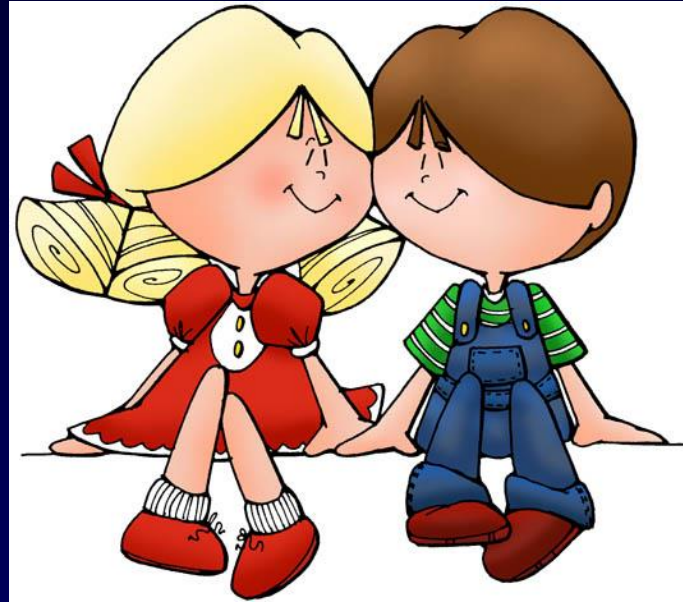
✓ HTG Moderada
(TG > 130 mg/dl)

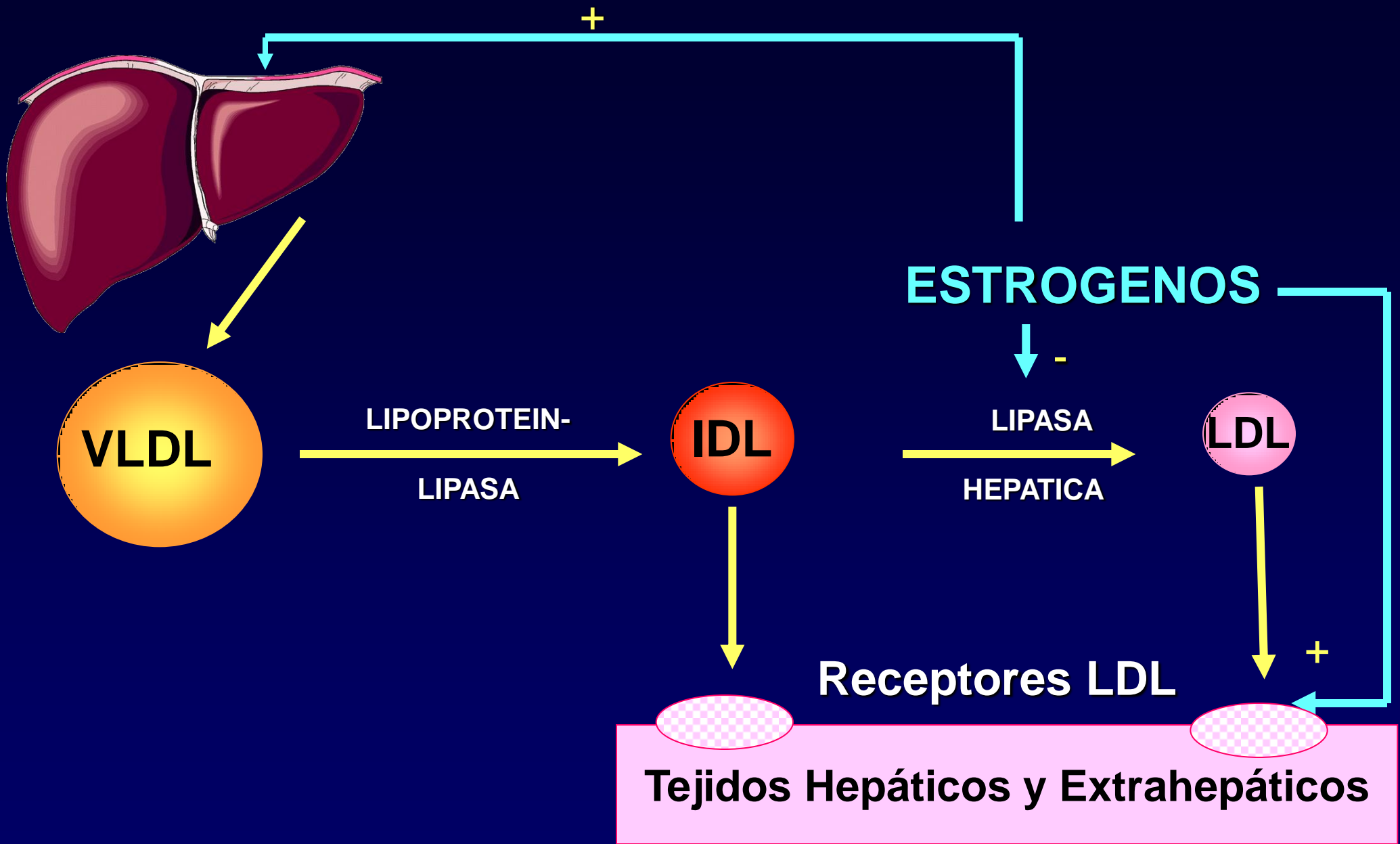




ATHEROGENESIS

DESARROLLO DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA DESDE LA INFANCIA





EFFECTO DE LA DISMINUCION DE ESTROGENOS EN LA POSTMENOPAUSIA

Metabolismo lipoproteico

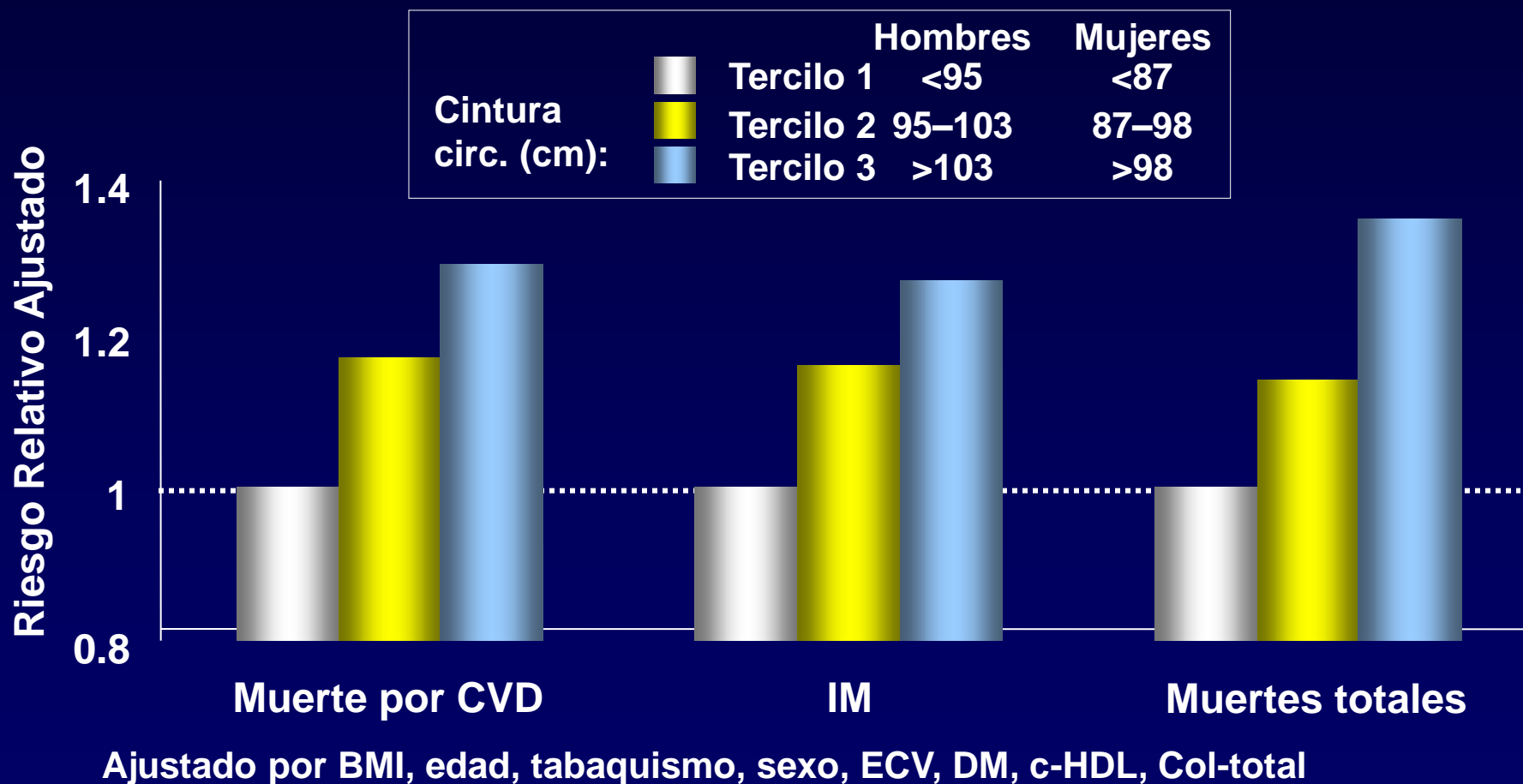
- **Disminución de la síntesis del receptor-LDL**
- **Aumento de la concentración plasmática de Col-LDL**
- **Aumento de la concentración plasmática de Col-IDL**
- **Aumento de la actividad de Lipasa Hepática**
- **No se observan grandes variaciones en el Col-HDL**

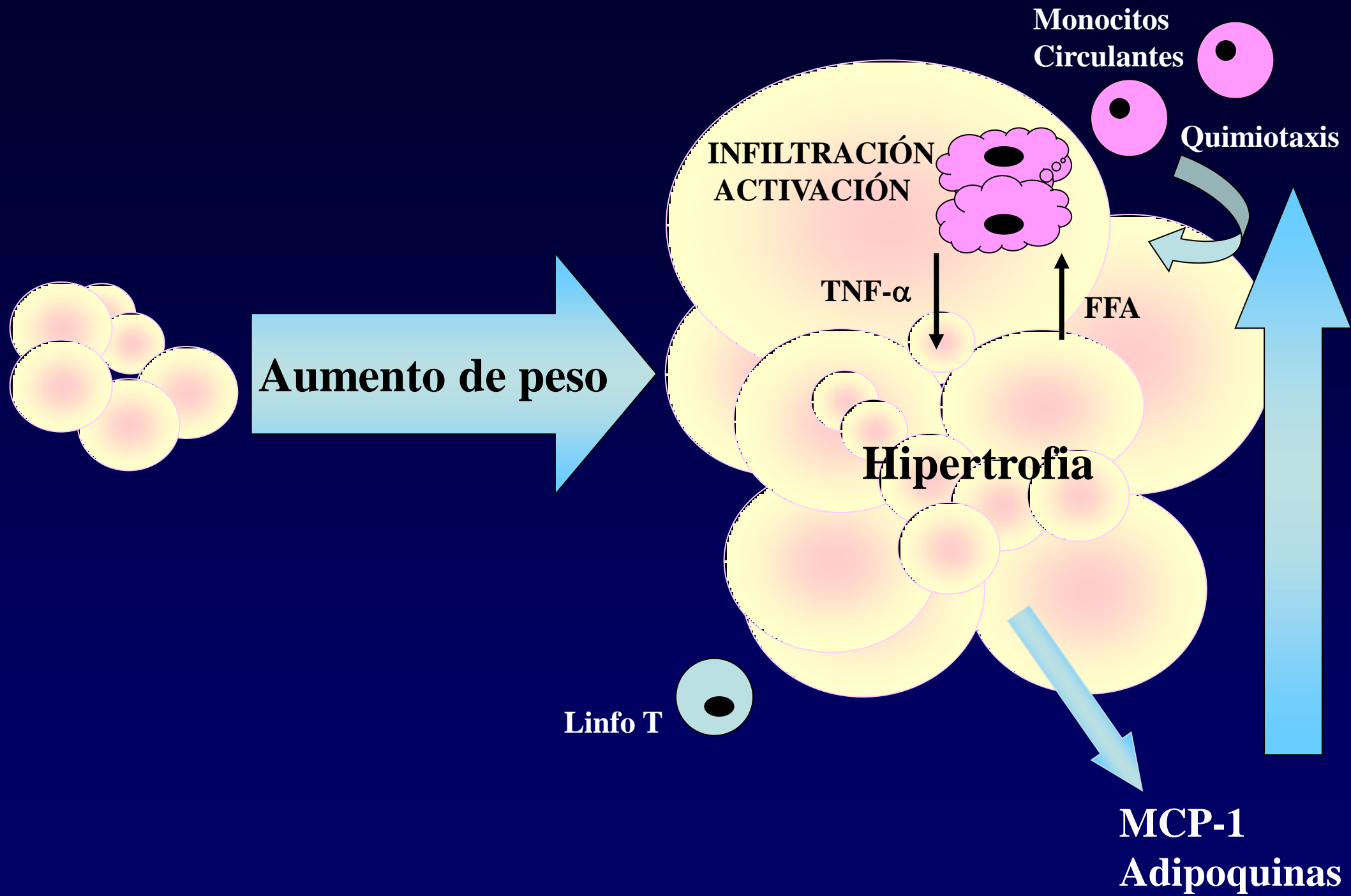
Perfil lipídico-lipoproteico en la transición menopáusica

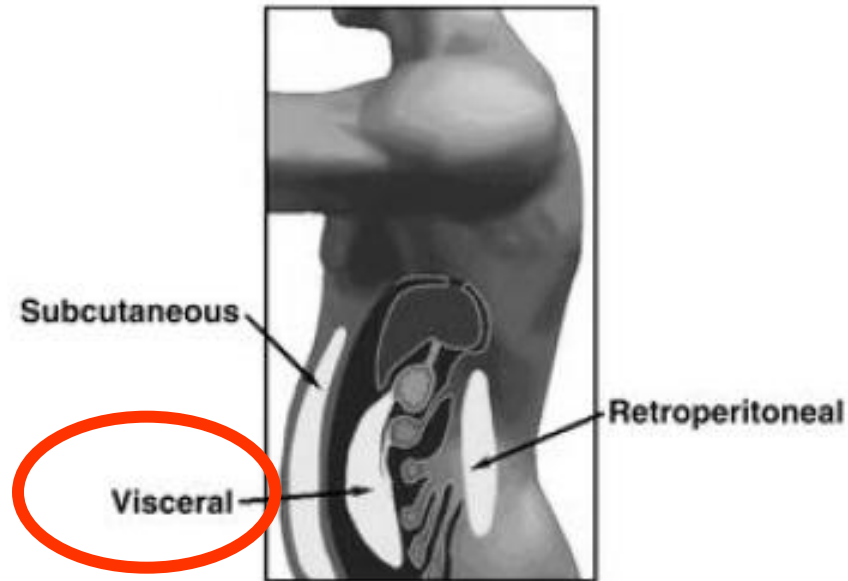
Variable (mg/dl)	PreM	Transición menopáusica		PostM
	(n=20)	MTM (n=36)	MTA (n=31)	(n=30)
Col-total	186±22	207±33	222±39 *	237±47 **
TG	72±22	103±52	112±61 *	124±44 *
Col-HDL	58±10	54±12	58±16	58±13
Col-LDL	109±24	134±34 *	141±37*	154±44 *
Col-IDL	7.3±5.2	11.8±8.5 *	8.8±7.5*	13.0±6.0 *
ApoB	76±15	106±29*	118±31*	104±25*
Lp(a)	9.8±7.3	19.8±17.1	23.8±16.3 *	21.5±14 *

Status Menopáusico
 Cintura
 Edad
 * vs PreM; ** vs MTM

Obesidad Abdominal y riesgo de eventos cardiovasculares





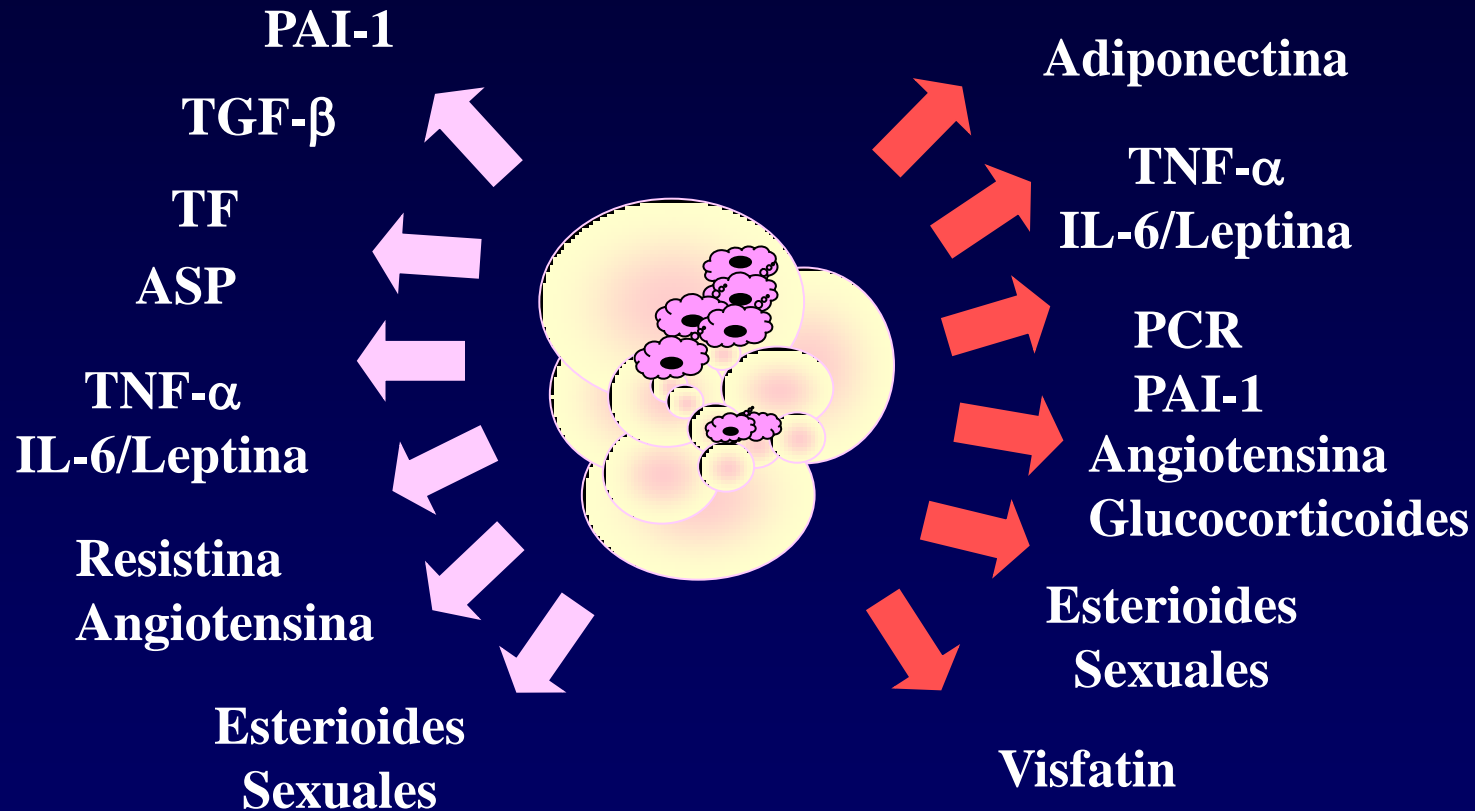


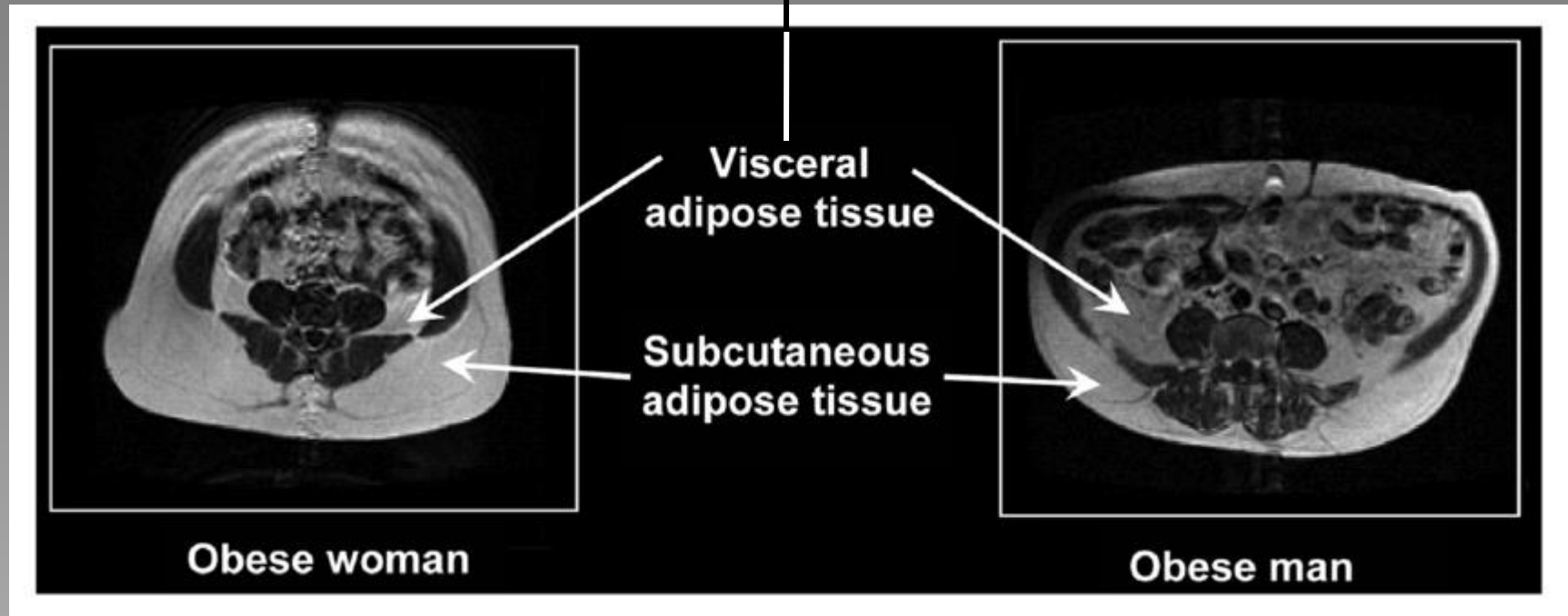
El tejido adiposo visceral tiene:

- ✓ Mayor inervación e irrigación
- ✓ Abundancia de receptores β -adrenérgicos
- ✓ Menor respuesta a los efectos lipolíticos de la insulina
- ✓ Mayor concentración de receptores a glucocorticoides
- ✓ Mayor secreción de citoquinas.

AUTOCRINAS PARACRINAS

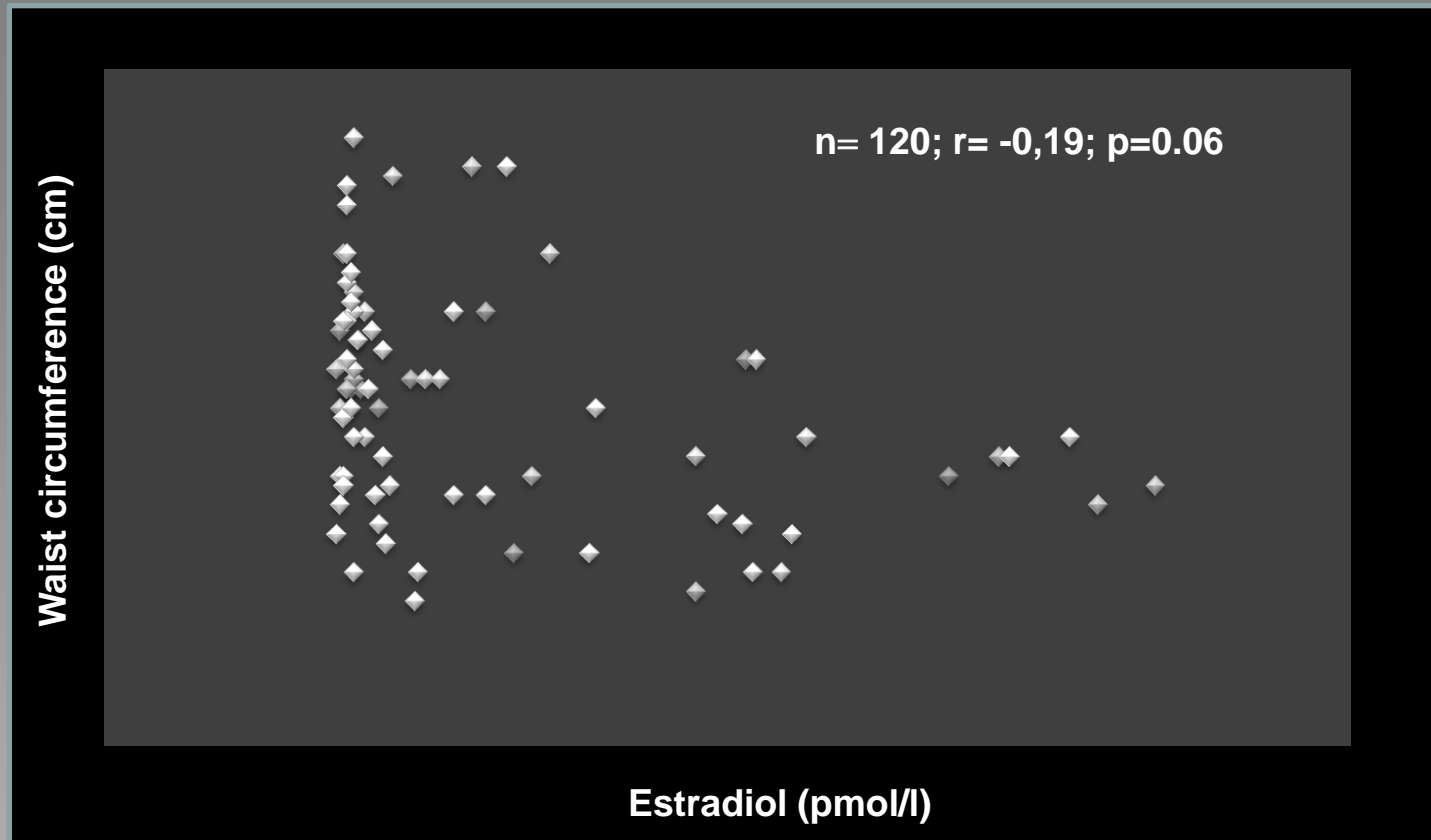
ENDOCRINAS





➤ Las mujeres PreMenopáusicas tienen mayor proporción de tejido adiposo subcutáneo, en tanto que los hombres tienen más tejido adiposo visceral.

Obesidad Abdominal y Estrógenos



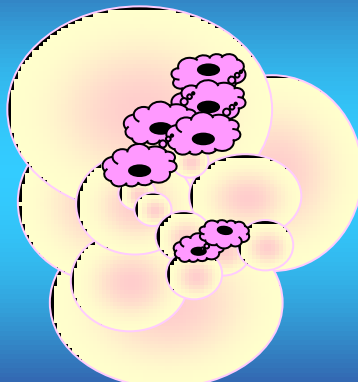
➤ La circunferencia de cintura mostró una tendencia a correlacionar negativamente con el estradiol a través de la transición menopáusica. *Berg G et al, Horm Metab Res 2004;36:215.*

➤ El Estudio Swam (n=3247) confirmó estos resultados.

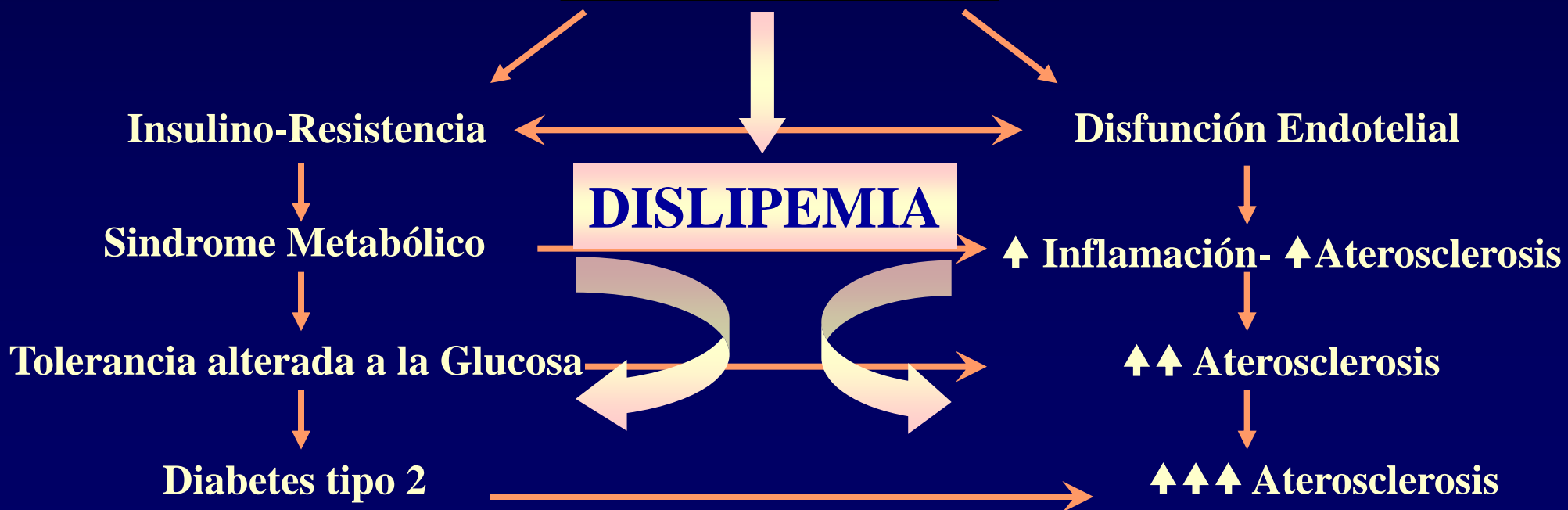
Sutton-Tyrrell et al, Circulation 2005; 111:1242.

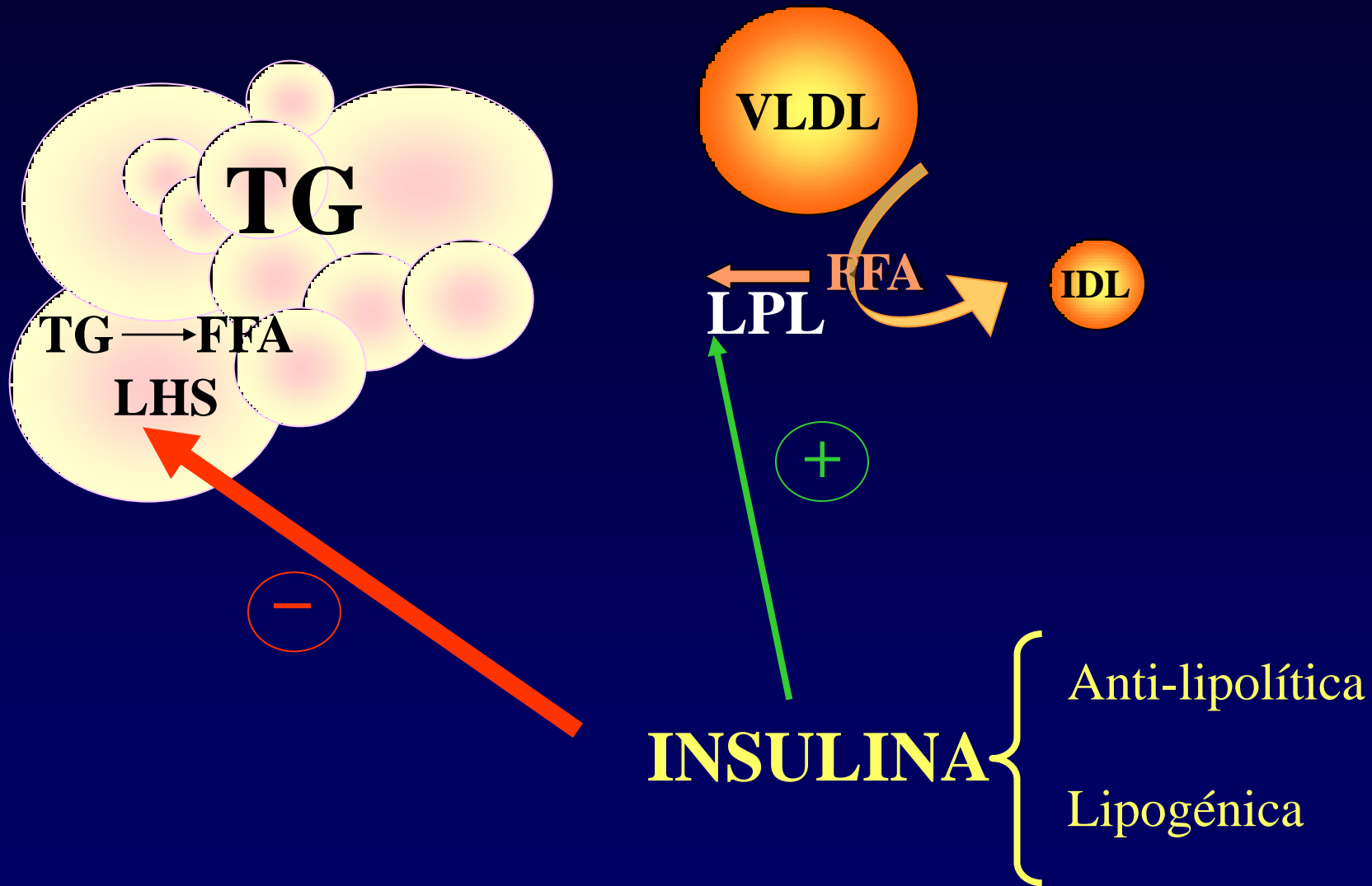
↑ OBESIDAD

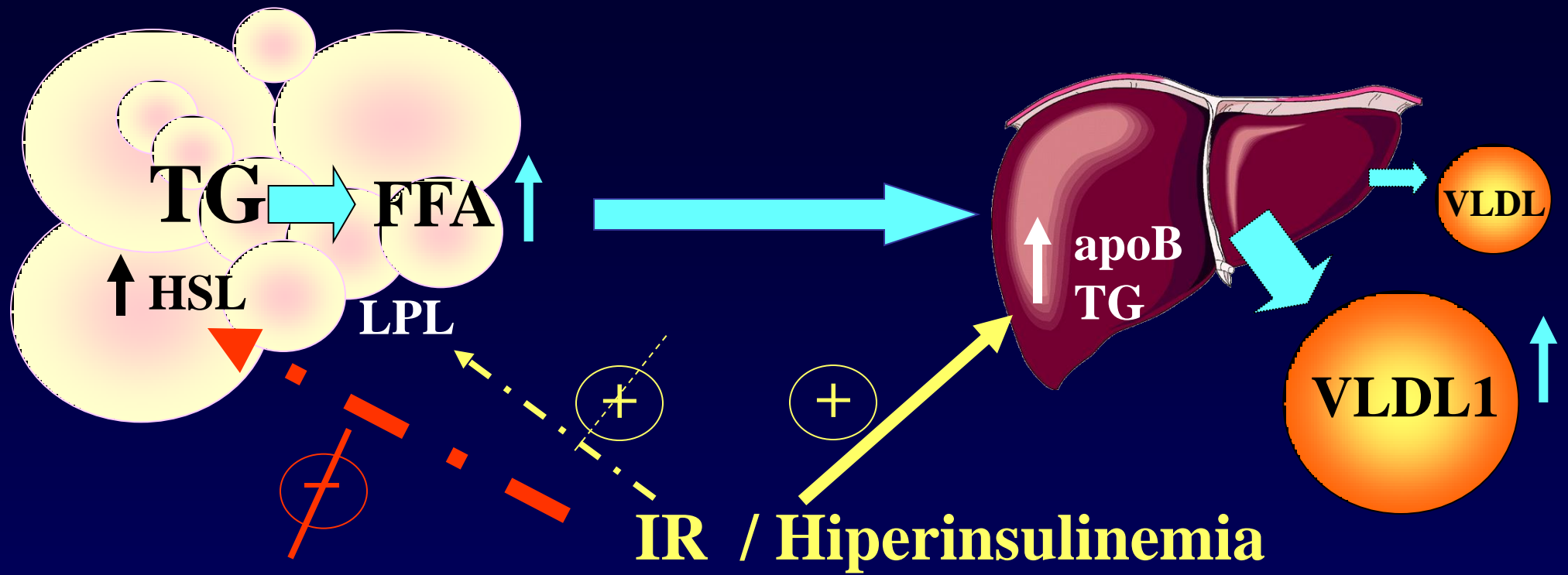
↑ Citoquinas
Pro-Inflamatorias

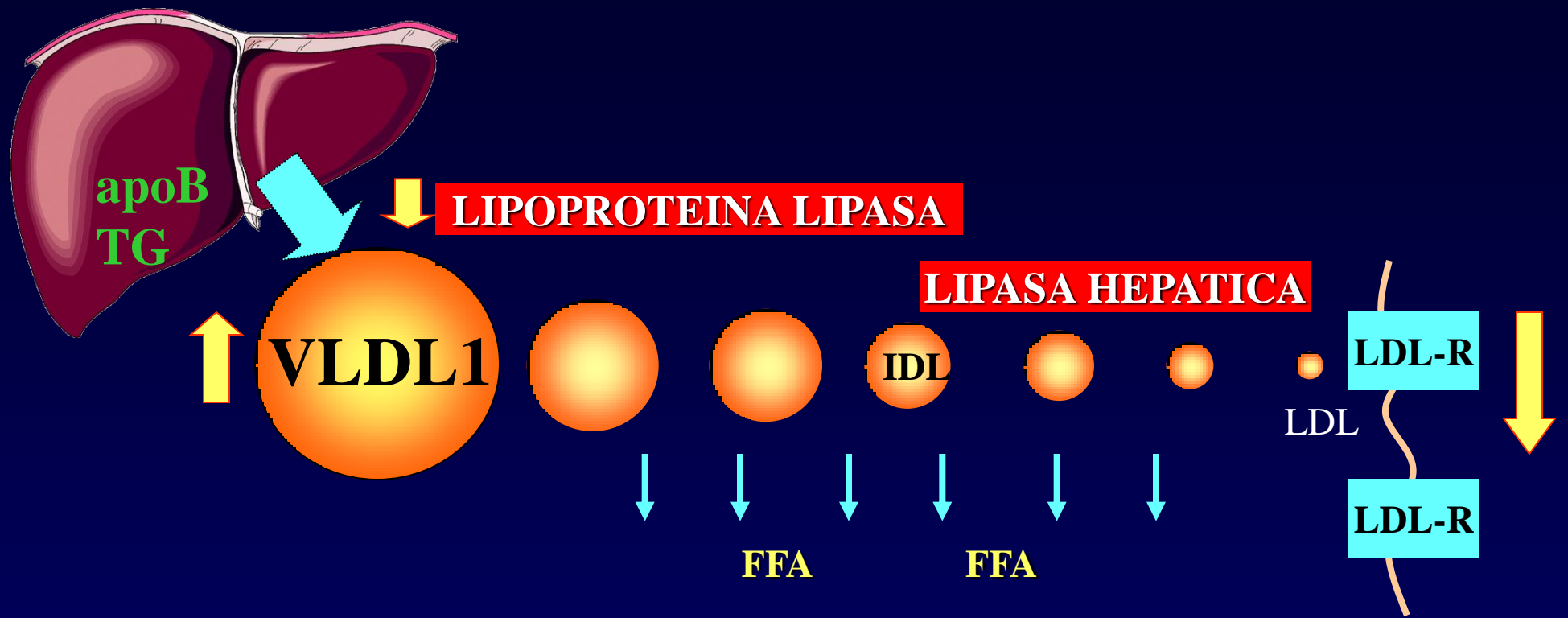


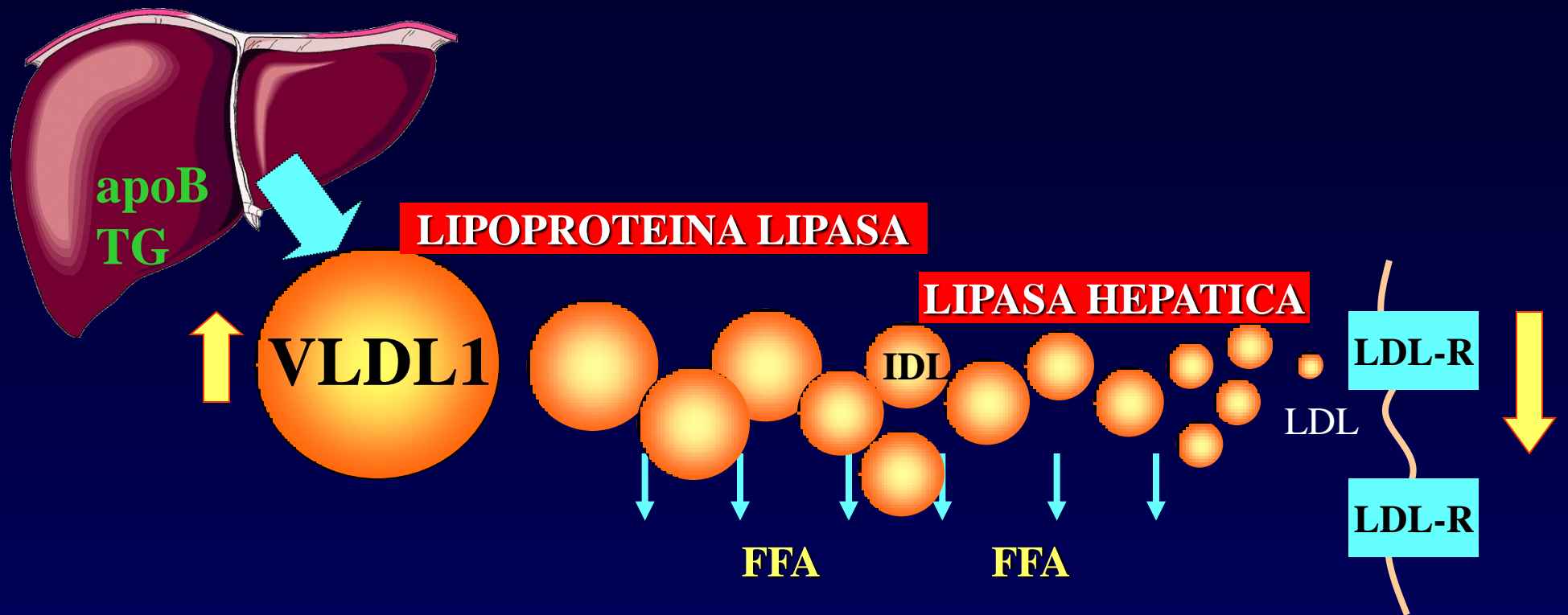
↓ Adiponectina











En el SM hay aumento de lipoproteínas remanentes

Dislipemia del SM:

❑ Hipertrigliceridemia

- Remanentes ricos en triglicéridos (Qm y VLDLs)
- Lipoproteínas modificadas (LDL y HDL) ricas en triglicéridos

❑ Colesterol-LDL cercano a valores deseables

- Aumento del número de partículas de LDL
- Predominio de partículas pequeñas y densas de LDL

❑ Descenso de Colesterol-HDL

- Prevalencia de partículas más pequeñas
- Menor eficiencia en el transporte reverso de colesterol

	MPreM n=28	MPM n=30
Insulina (μU/ml)	6.8 ± 3.1	12.3 ± 8.9 ^d
HOMA	1.7±0.7	2.9±2.3 ^d
TG/Col-HDL	1.25±0.82	2.93±1.82 ^e

➤ **Insulina, HOMA y TG/Col-HDL, marcadores secundarios de IR, estuvieron aumentados en la PM**

^d p<0,005, ^e p<0,0005

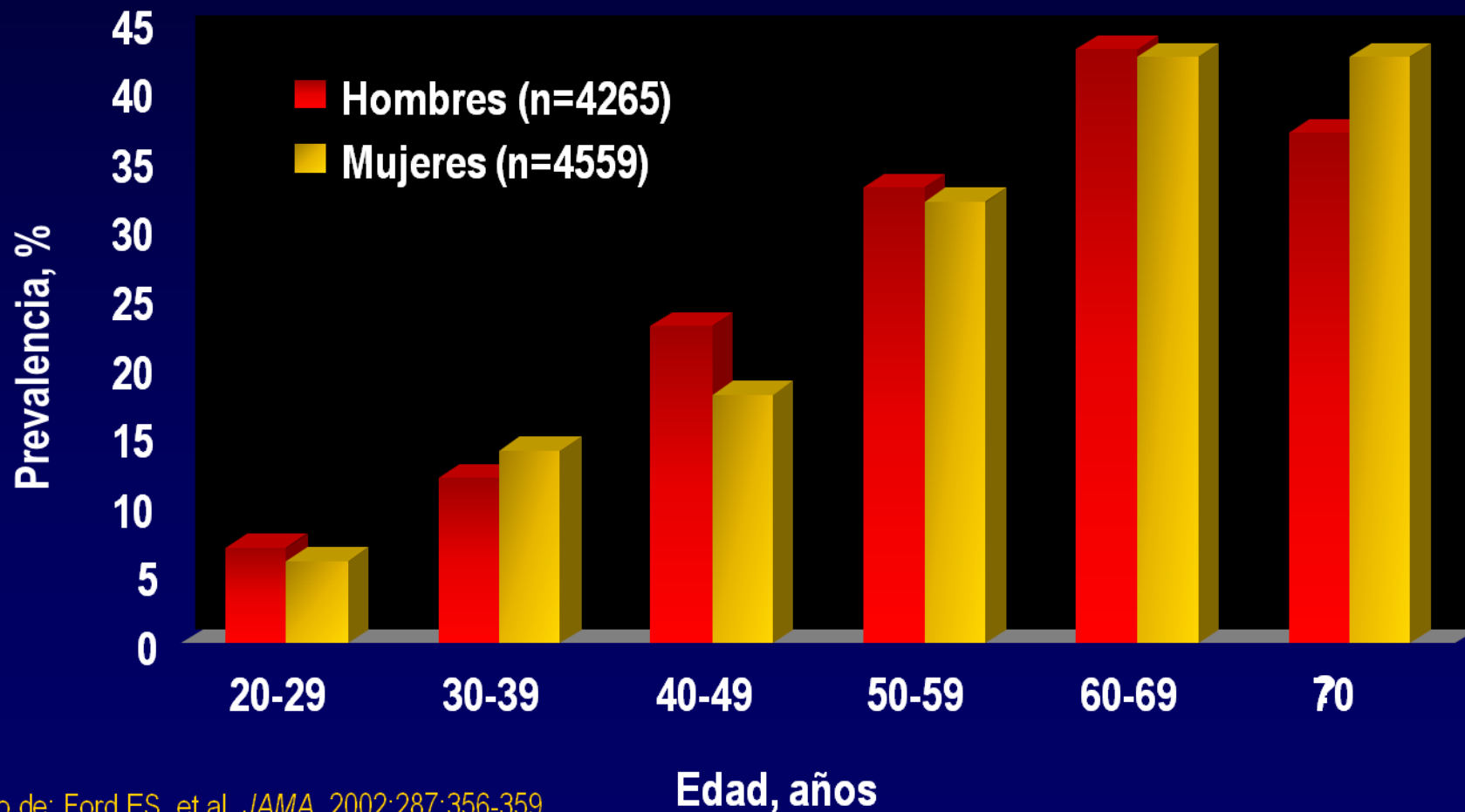
Sindrome Metabólico	PreM (n=29)	MTM (n=35)	MTA (n=29)	PostM (n=31)
ATP III	0%	20%*	21%*	22%*

* ≠ vs PreM

*Mesch V et al, Climacteric 2006;9:40
Lipids and Lipoproteins Lab. UBA*

La prevalencia de SM aumenta con la edad

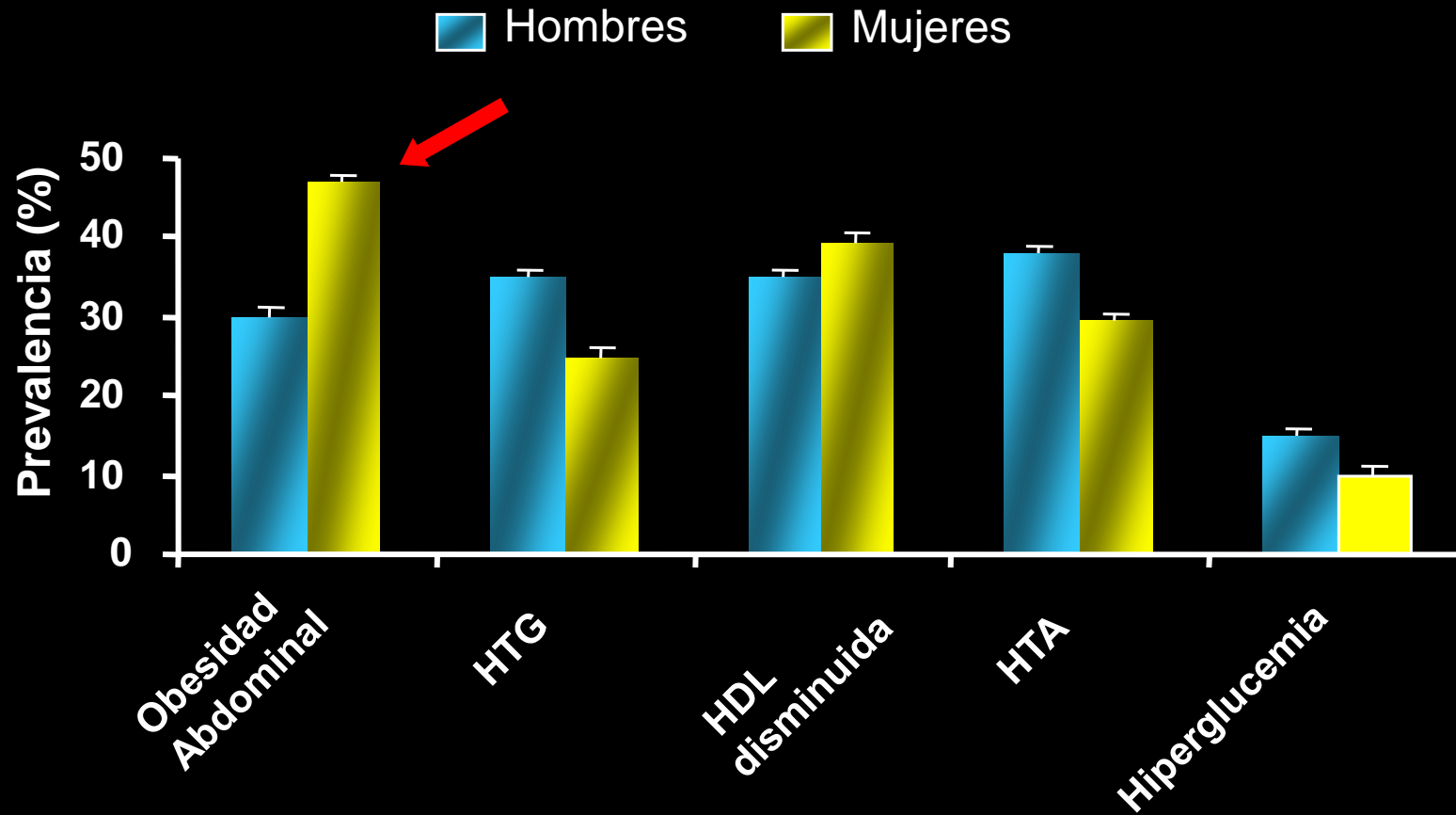
47 millones o 23% de los Adultos en Estados Unidos presenta Síndrome Metabólico

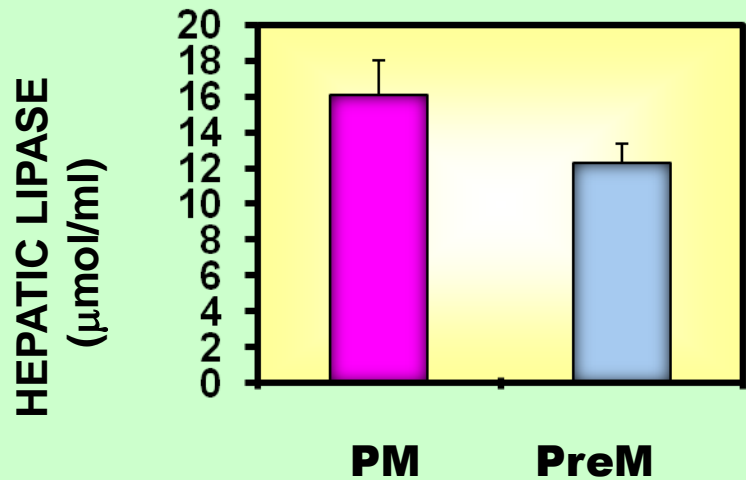


Frecuencia de presentación de los marcadores de Síndrome Metabólico en la transición menopáusica

Característica	Frecuencia
Cintura > 88 cm	46/124 (37,1%)
Col-HDL < 50 mg/dl	40/124 (32,3%)
PA ≥ 130/85 mmHg	28/124 (22.6%)
TG ≥ 150 mg/dl	20/124 (16.1%)
Glucosa > 110 mg/dl	3/124 (2.4%)

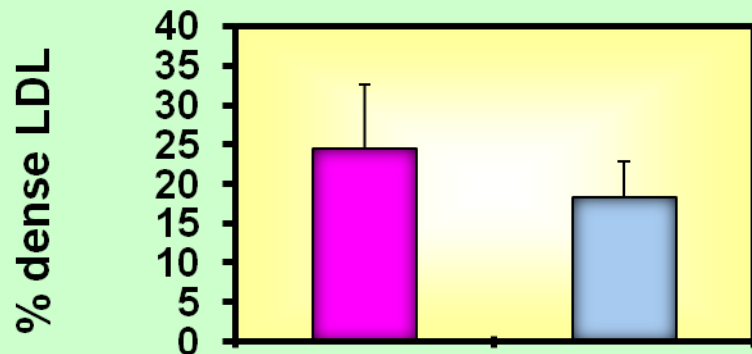
Prevalencia individual de las anomalías metabólicas que componen el Síndrome Metabólico





p=0.05

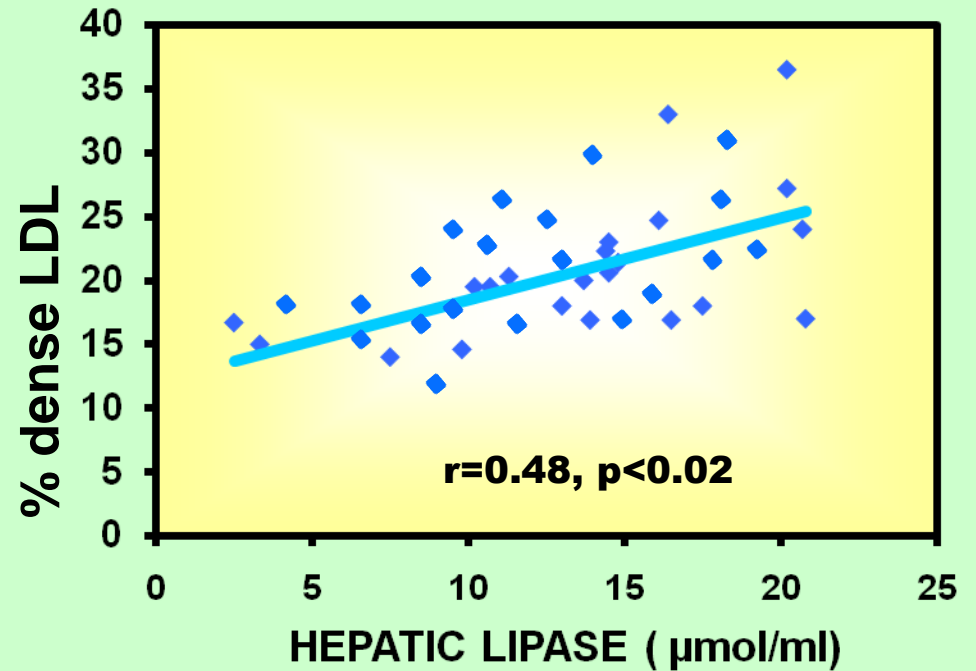
*Berg G, et al. Menopause 2001;8:51
Lipids and Lipoproteins Lab. UBA*



p=0.05

PM PreM

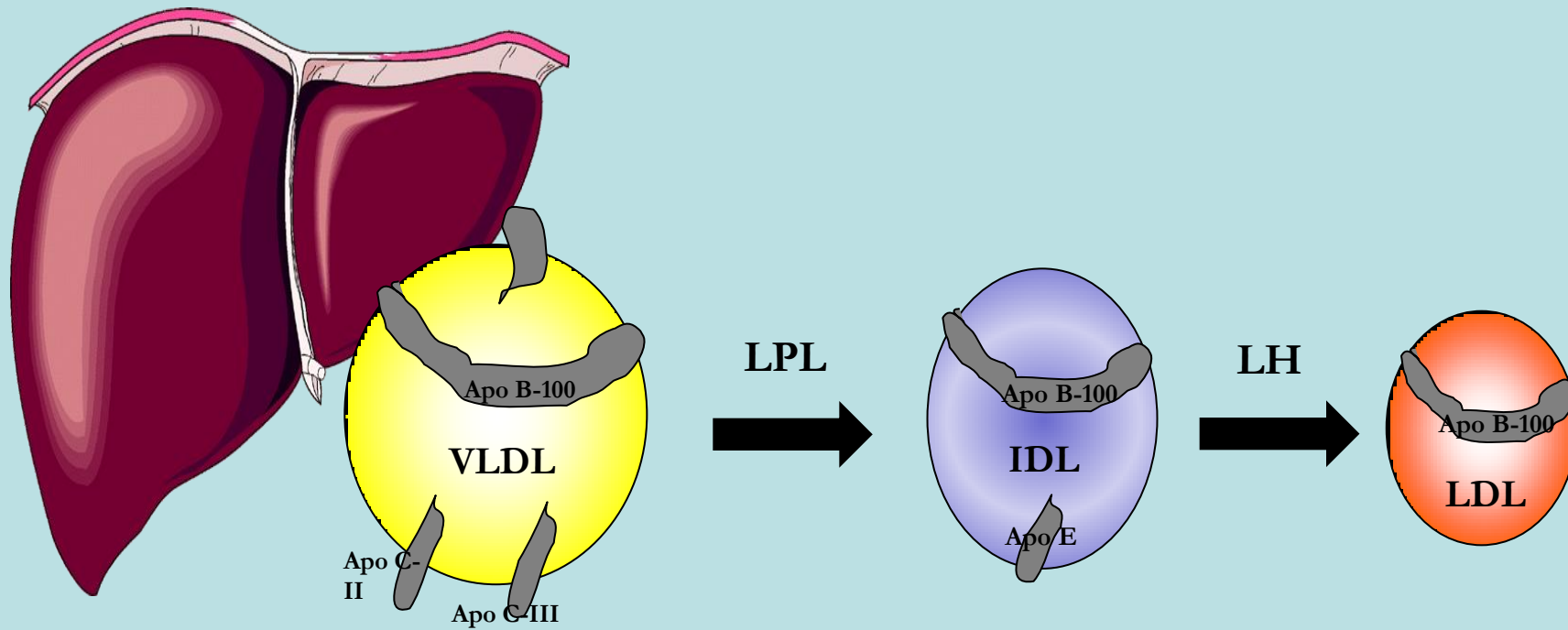
*Berg G, et al. Nutr Metab Cardio Res 2004;14:73
Lipids and Lipoproteins Lab- UBA*



*Muzzio ML et al. Clin Chim Acta 2007;381:157
Lipids and Lipoproteins Lab. UBA*

LDL pequeña y densa	<i>versus</i>	r	p<
	BMI	0.381	0.01
	HOMA	0,32	0,05
	Triglicéridos /Col-HDL	0,45	0,001
	Triglicéridos	0,41	0,04
	Col-HDL	-0,30	0,045
	Circunferencia de Cintura	0,36	0,02
	Glucosa	0.363	0.01
	Insulina	0.389	0.01

➤ **LDL pequeña y densa correlaciona con todos los parámetros afectados por la IR.**

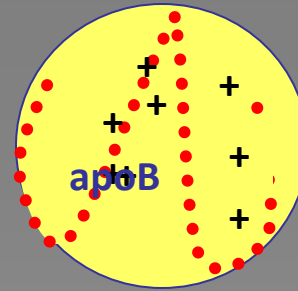


Medida de apo B plasmática = número de partículas aterogénicas

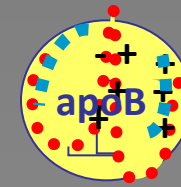
Are Apolipoproteins better discriminator than lipids for Atherosclerosis ?

The Lancet, 28-1979 Avogaro P. et al.

LDL pequeña y densa



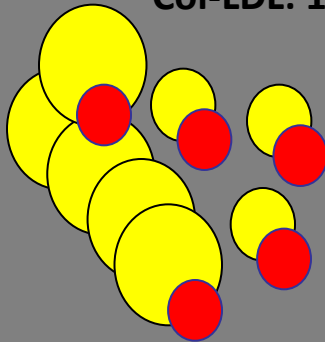
LDL



LDL pyd

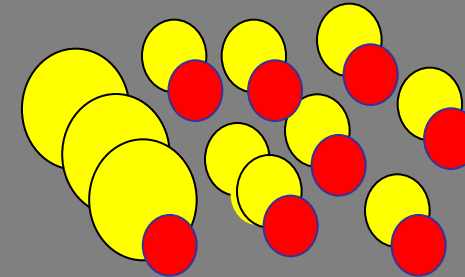
Paciente 1

Col-LDL: 150 mg/dl



Paciente 2

Col-LDL: 150 mg/dl



APO B



NUMERO DE PARTICULAS

Factores Injuriantes en MPM sanas

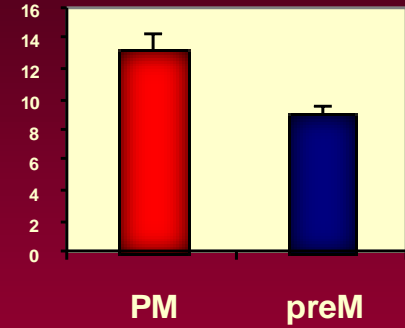
INFLAMACION

LDL ox

$r = 0.40, p < 0.05$

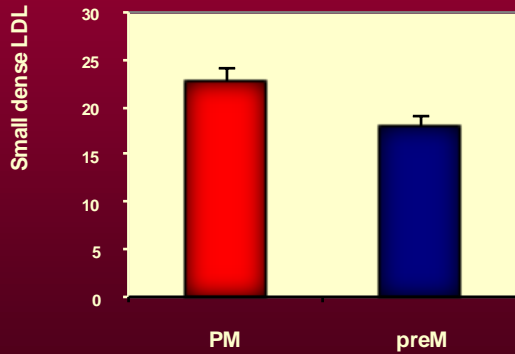
Homocysteine (uM)

HOMOCYSTEINE



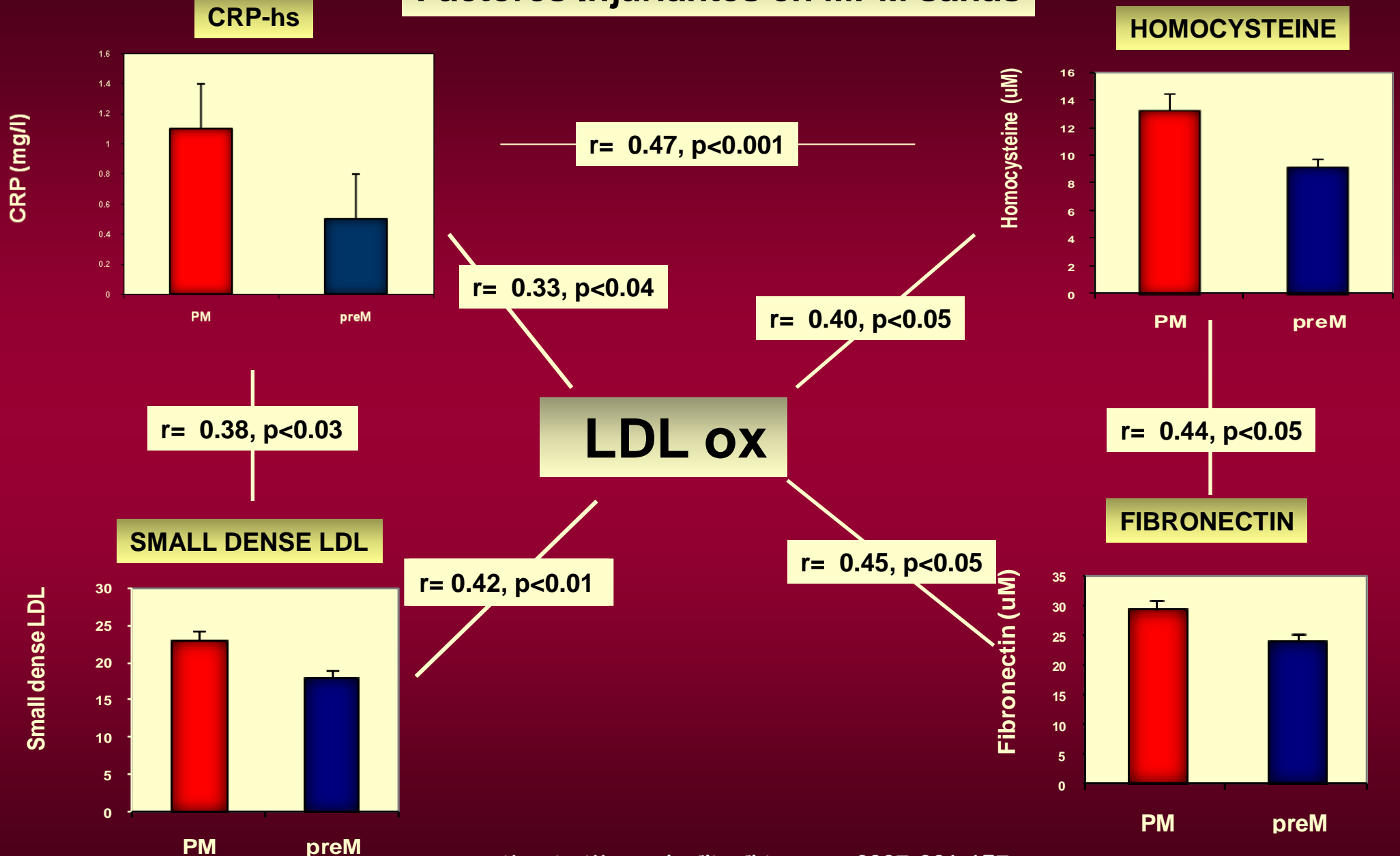
$r = 0.42, p < 0.01$

SMALL DENSE LDL

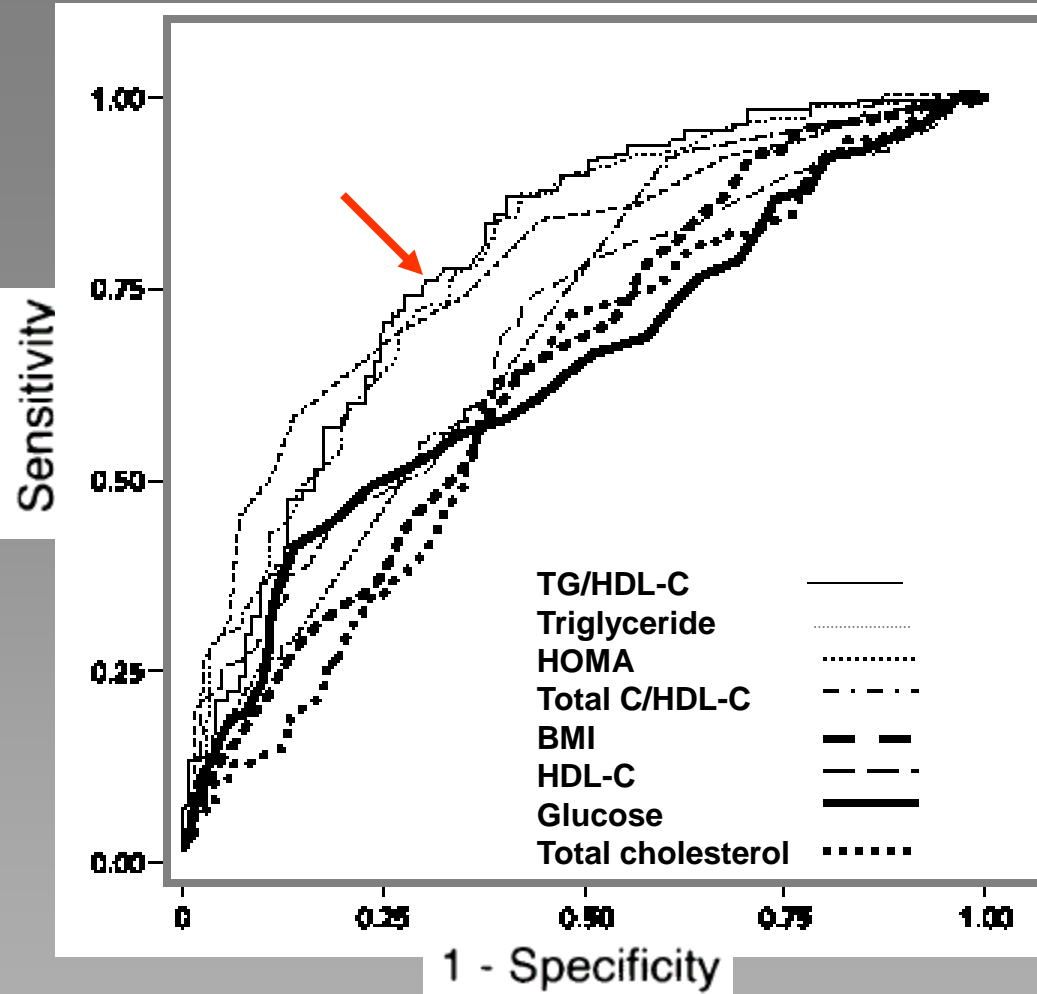


DEGRADACION DE LA MATRIZ

Factores Injuriantes en MPM sanas



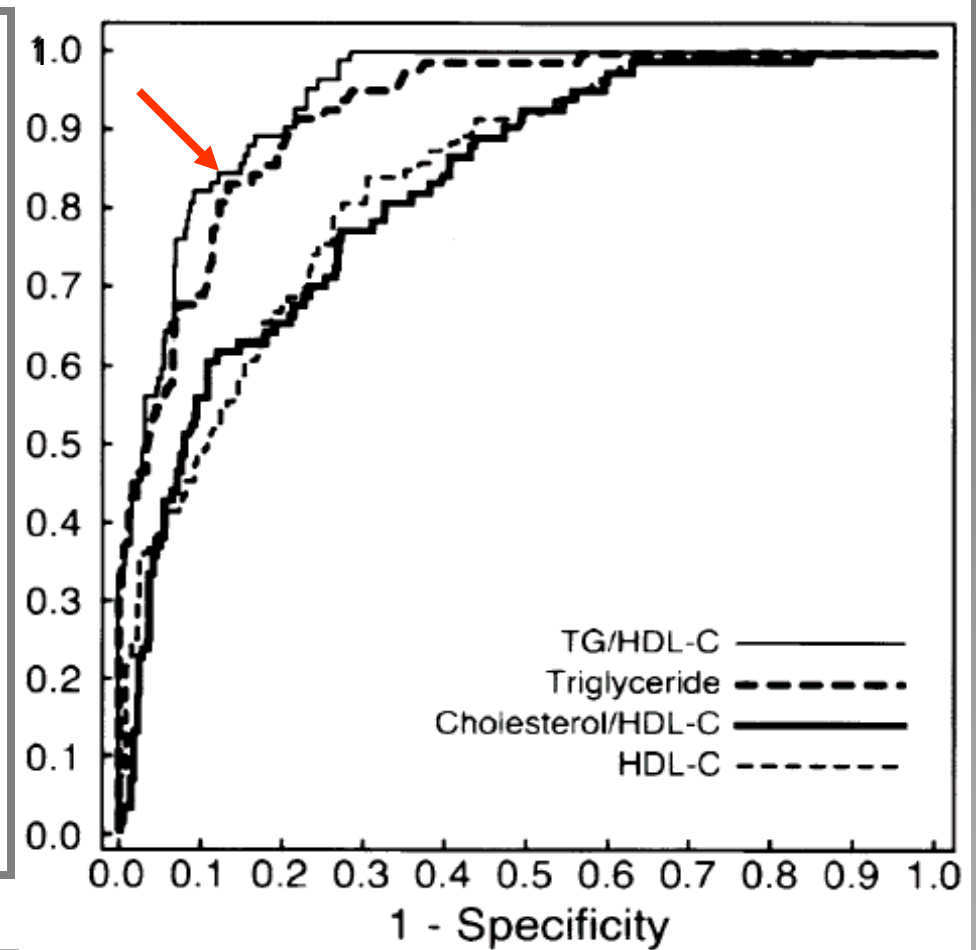
Insulino-Resistencia



TG/C-HDL Valor de corte: 3.0
LR: 2.0 (1.51-2.66)

McLaughlin T, Ann Int Med 2003

LDL pequeña y densa



Valor de corte: 3.5
LR: 8.1 (4.3-9.8)

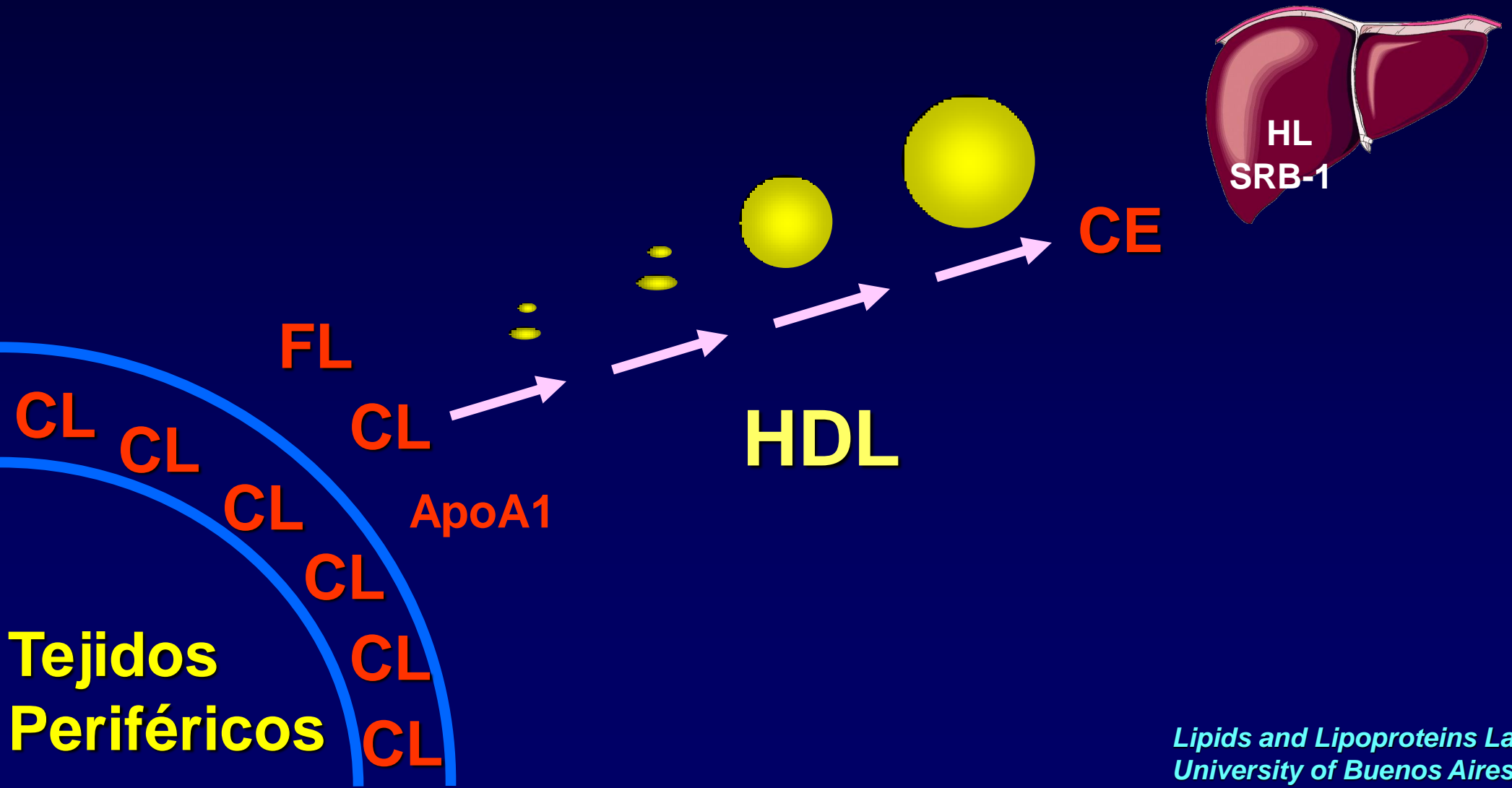
McLaughlin T, Am J Cardiol 2005

Indice TG/col-HDL como marcador secundario del predominio de LDL pequeñas y densas

	PreM (n=29)	MTM (n=35)	MTA (n=29)	PostM (n=31)
TG/col-HDL \geq 3.5	0%	21%*	21%*	26%*

* \neq vs PreM

TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL



HDL : Acciones Antiaterogénicas

- Transporte Reverso del Colesterol
- Otros mecanismos:
 - ✓ Propiedades Antioxidantes
 - ✓ Atenúa expresión de moléculas de adhesión
 - ✓ Promueve la liberación de prostaciclina

PAPEL DE LOS ESTROGENOS SOBRE HDL

- **AUMENTO DE SINTESIS DE APO A-I**

↑ Producción de HDL

- **SUPRESION DE LIPASA HEPATICA**

↓ Clearance de HDL2

- **SUPRESION DE RECEPTORES HEPATICOS SR-BI**

Acumulación de HDL rica en colesterol

HDL EN LA POSTMENOPAUSIA

2763 mujeres reclutadas por HERS

Bittner V, Am Heart J 2000;139:288

Col-HDL

LOW

<35 mg/dl

232(8%)

NORMAL

35-59 mg/dl

1969(72%)

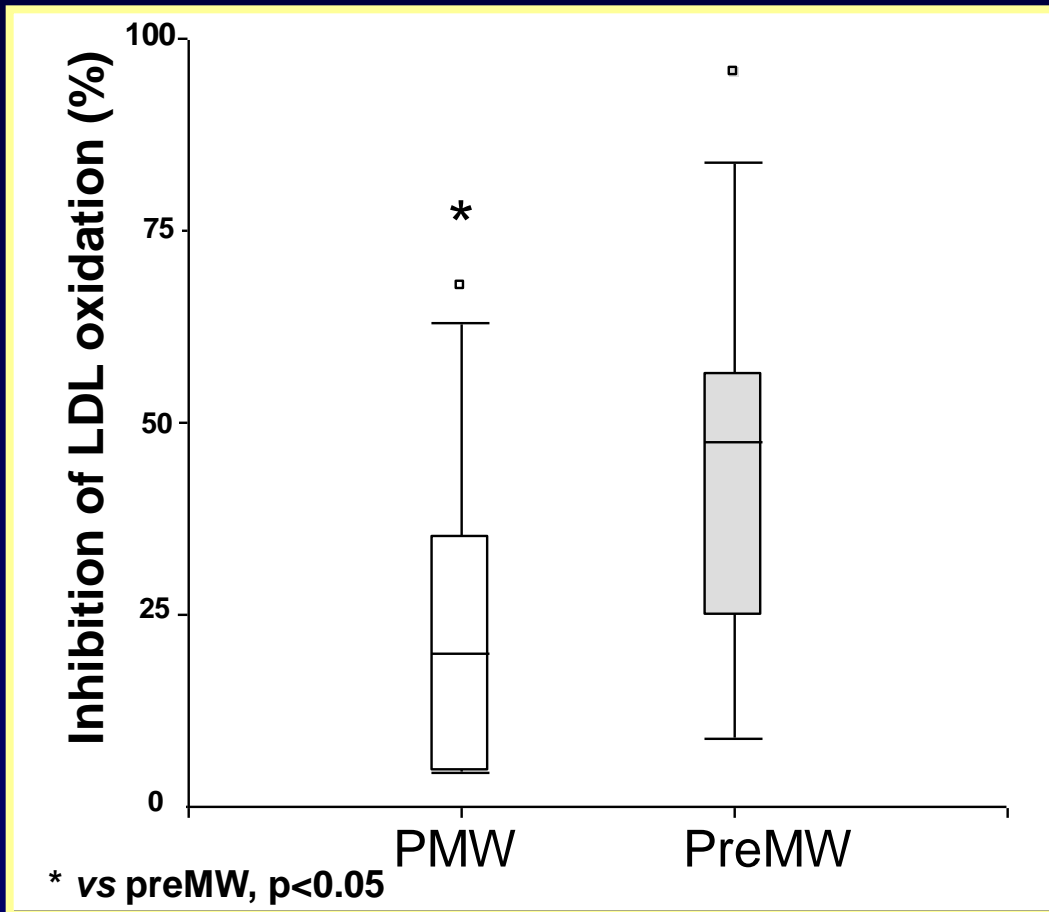
HIGH

≥60 mg/dl

551(20%)

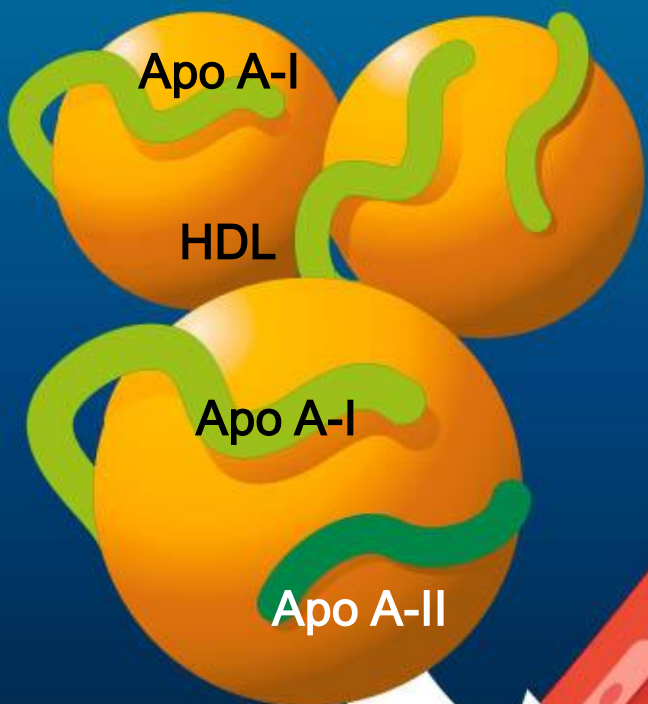
1/5 ♀ Col-HDL >60 mg/dl

Acción Antioxidante de HDL sobre LDL en la postmenopausia



HDL de mujeres postmenopáusicas (PMW) mostró una menor capacidad protectora sobre la oxidación de LDL

HDL, una lipoproteína antiaterogénica



1 mg/dl (0,026 mmol/l)
C-HDL

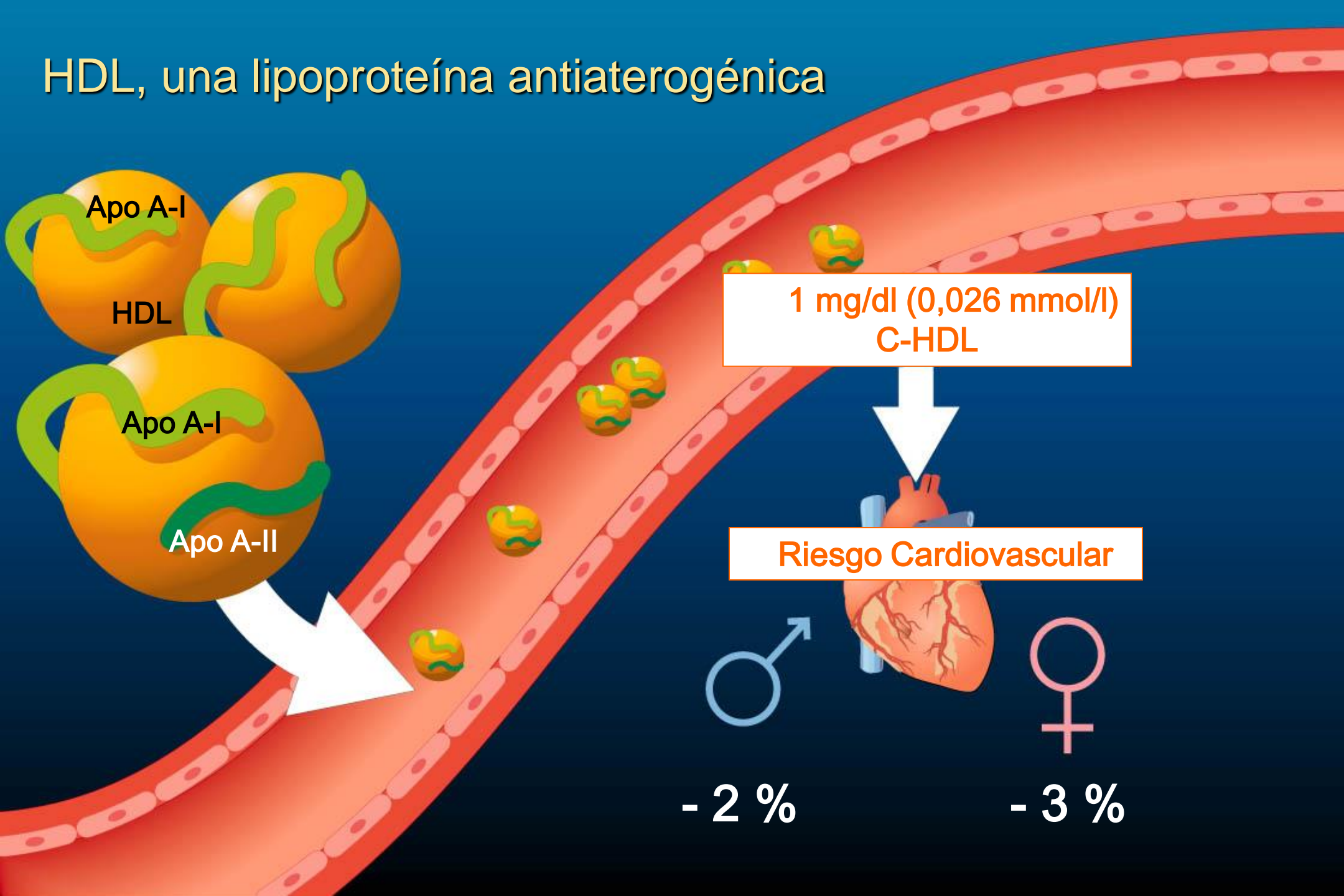
Riesgo Cardiovascular



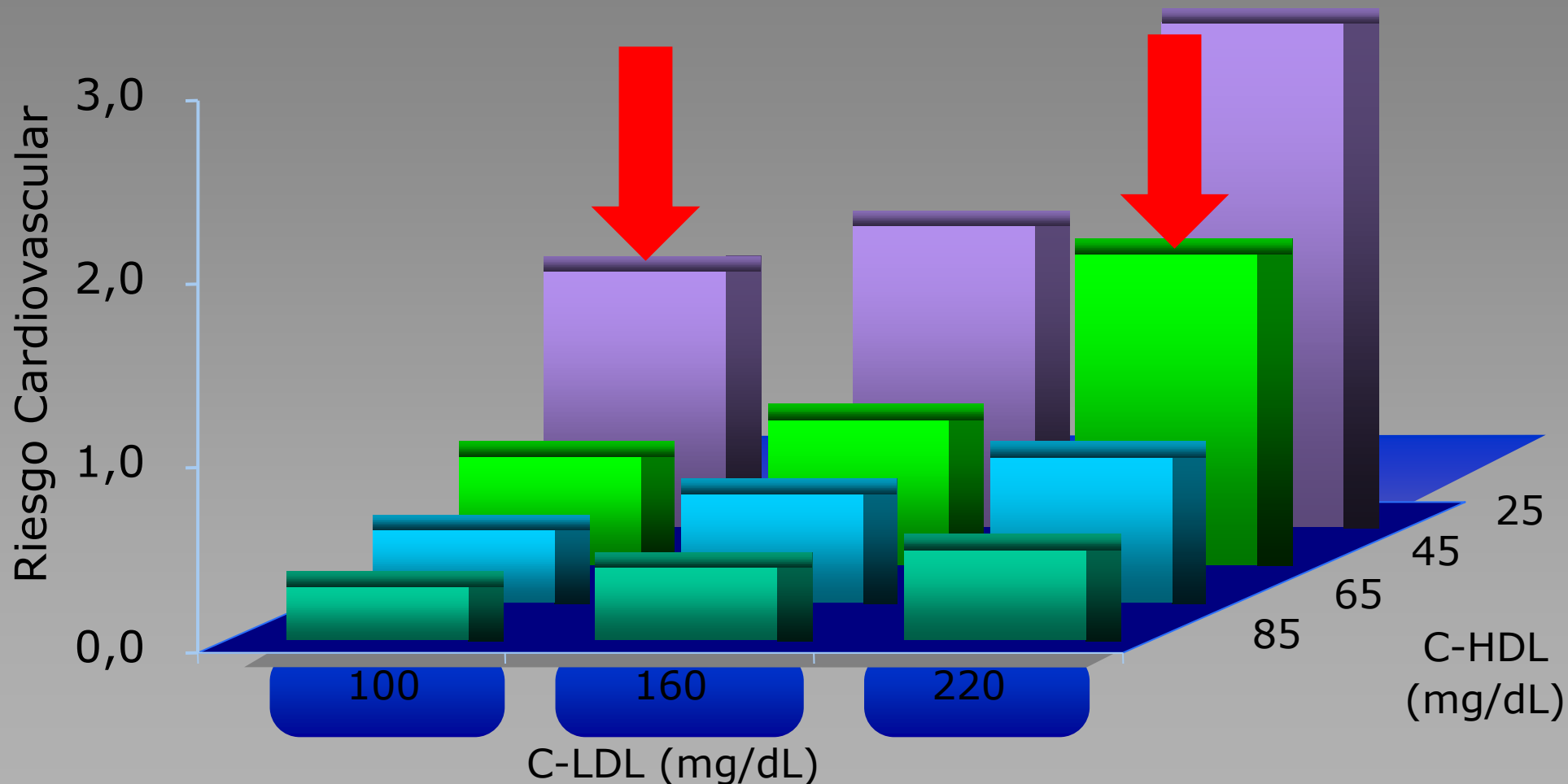
- 2 %



- 3 %



La Disminución de C-HDL es un Predictor Independiente de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular, aún con C-LDL Bajo

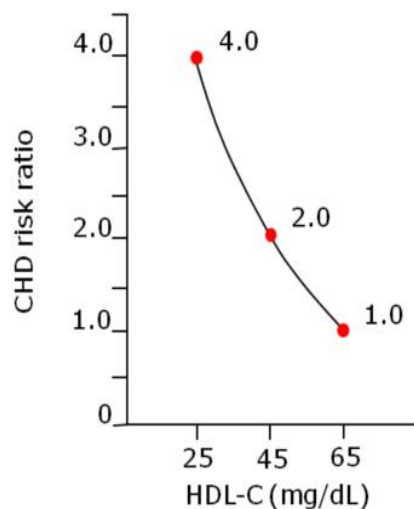


Gordon T et al. *Am J Med* 1977;62:707-714.

Lab. de Lípidos y Lipoproteínas - UBA

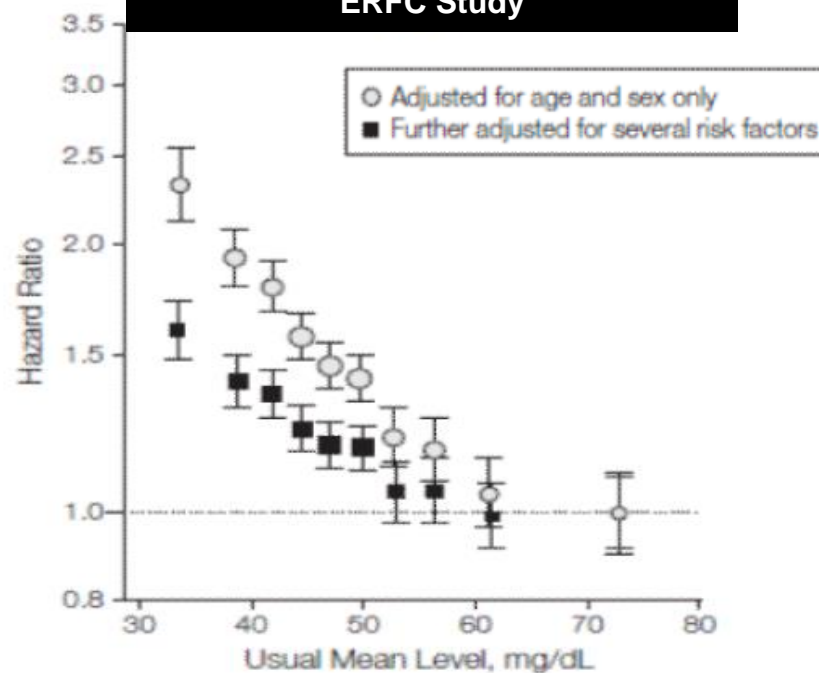
A medida que aumenta el col-HDL, disminuye el RCV

CHD Risk According to HDL-C Levels Framingham Study



Kannel W et al, Am Jcardiol 1983;52

CHD Risk Accordint to HDL-C Levels ERFC Study



UKPMC Funders Group, JAMA 2009;302

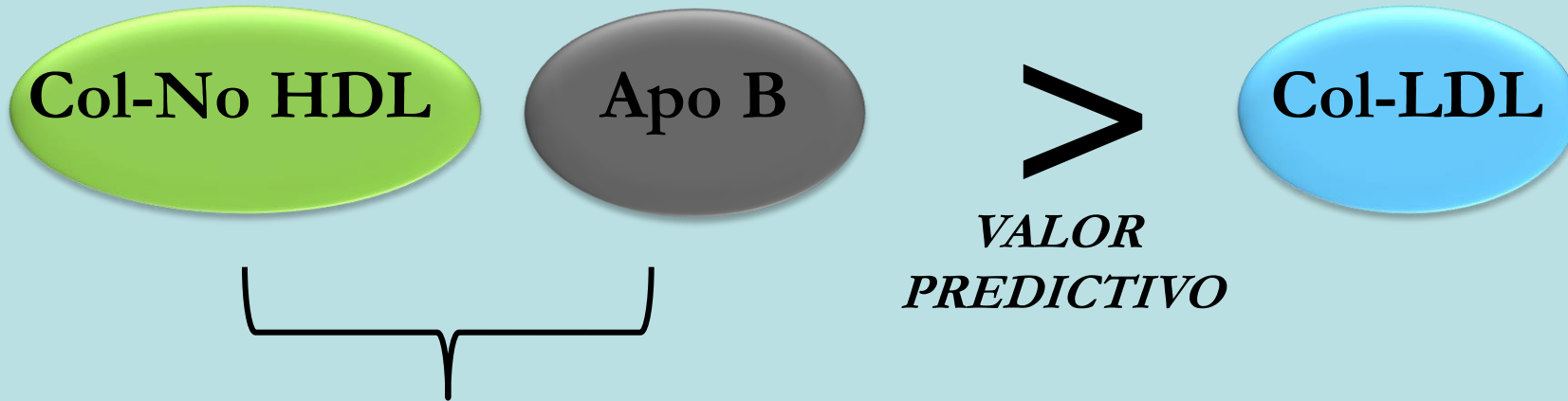
Col-No HDL

Col-No HDL = col total - col HDL



LIPOPROTEÍNAS ATEROGÉNICAS

NCEP -ATPIII, 2001: Colesterol No-HDL (mg/dl) < 190



Nro PARTICULAS ATEROGÉNICAS

APO B *vs* col-No HDL



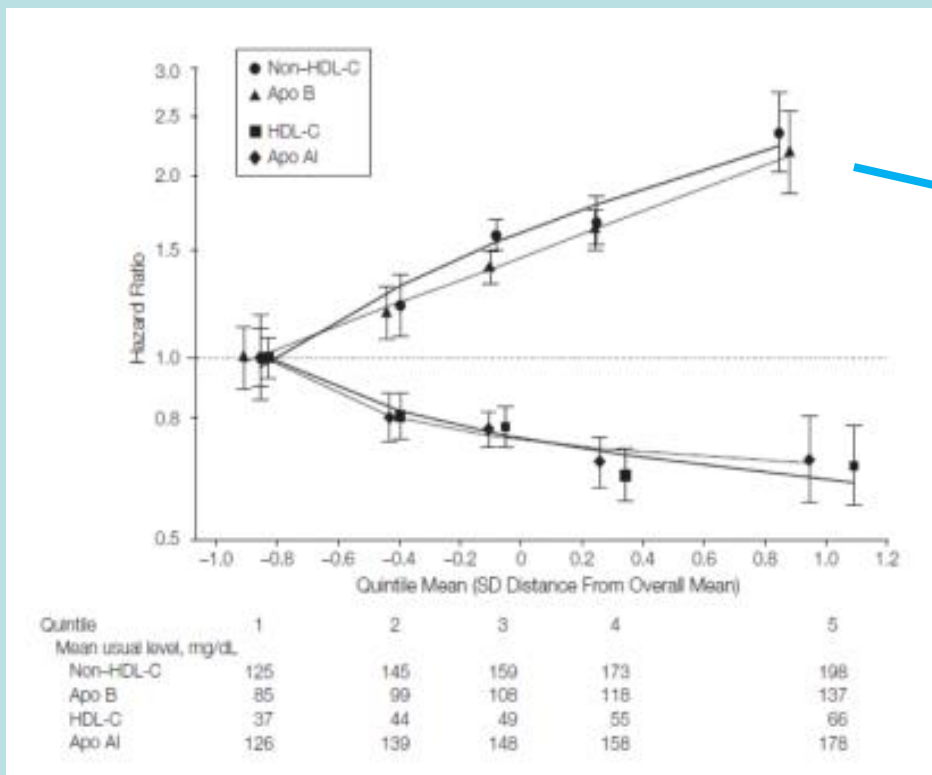
Published in final edited form as:

JAMA. 2009 November 11; 302(18): 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619.

Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease

The Emerging Risk Factors Collaboration*

ERFC: Meta-análisis, 91307 individuos y 4449 eventos



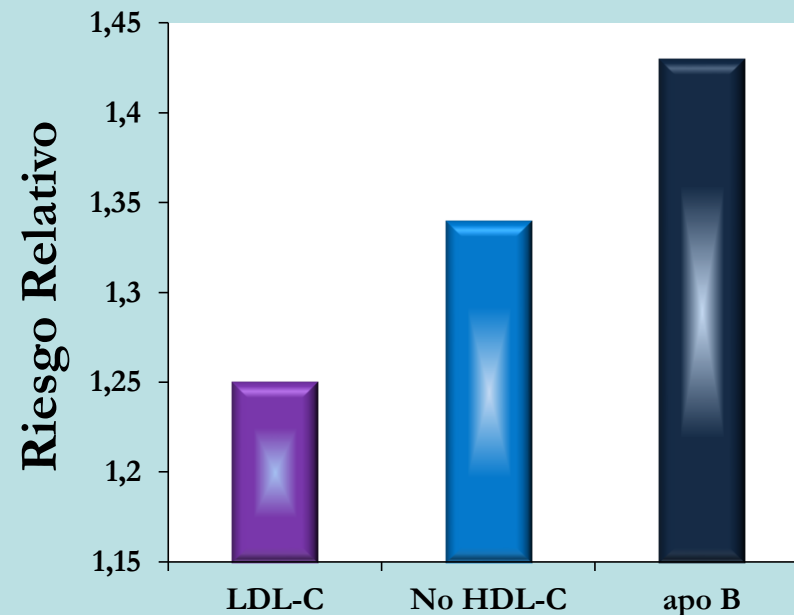
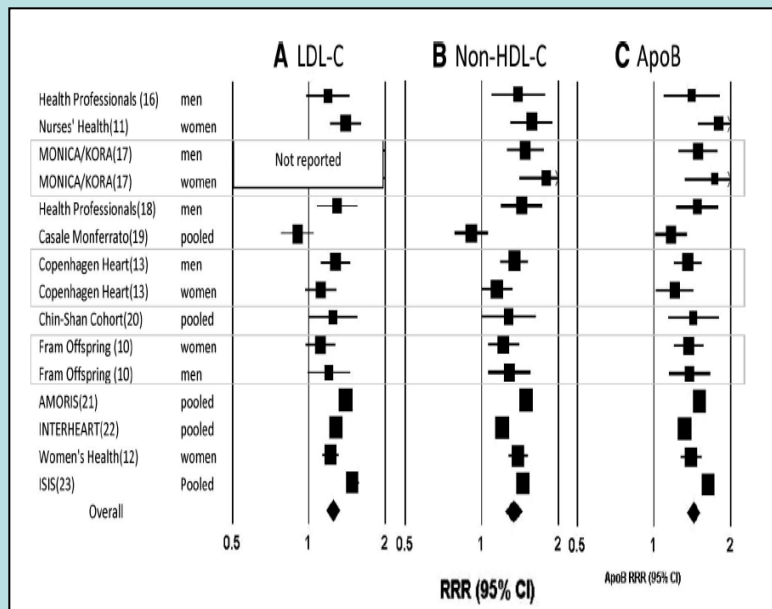
Apo-B y col-No HDL

Biomarcadores equivalentes de riesgo cardiovascular

A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk

Allan D. Sniderman, Ken Williams, John H. Contois, Howard M. Monroe, Matthew J. McQueen, Jacqueline de Graaf and Curt D. Furberg

233000 individuos y 22950 eventos

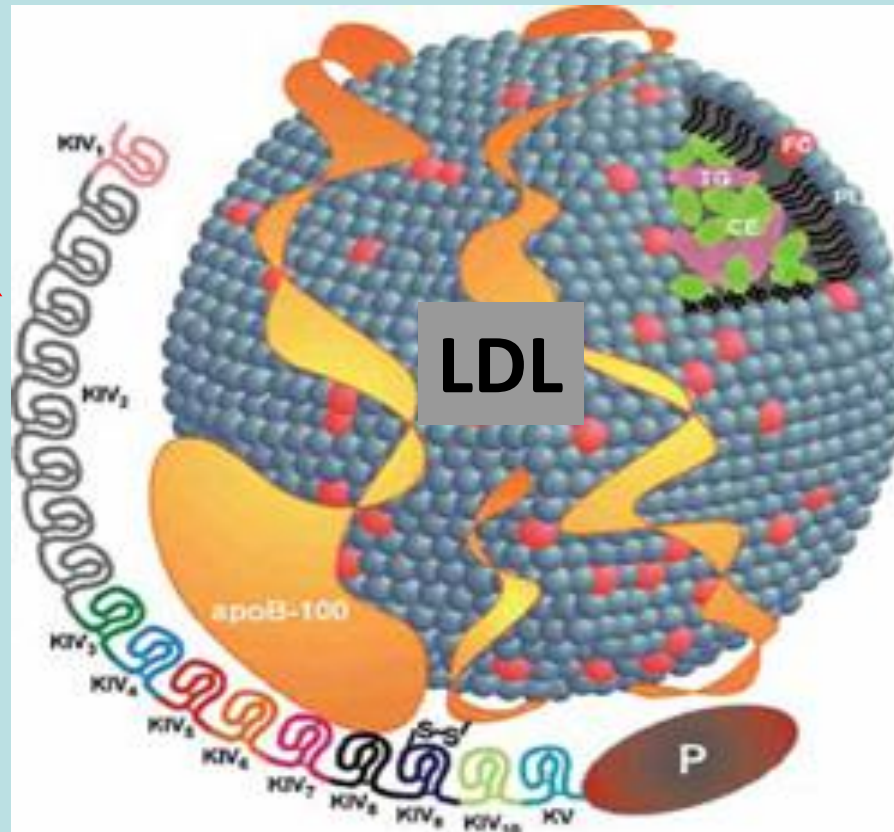


Lp(a). ESTRUCTURA

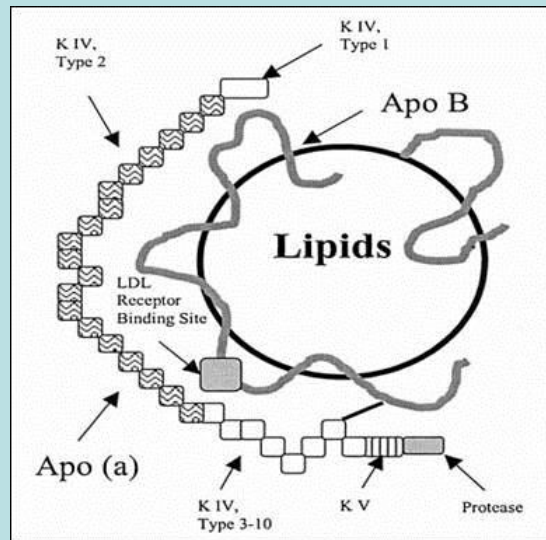
✓ Sus concentraciones plasmáticas están condicionadas principalmente por factores genéticos

✓ Kare Berg, 1969

Apo a



LA CONCENTRACION PLASMATICA DE Lp(a) ES:

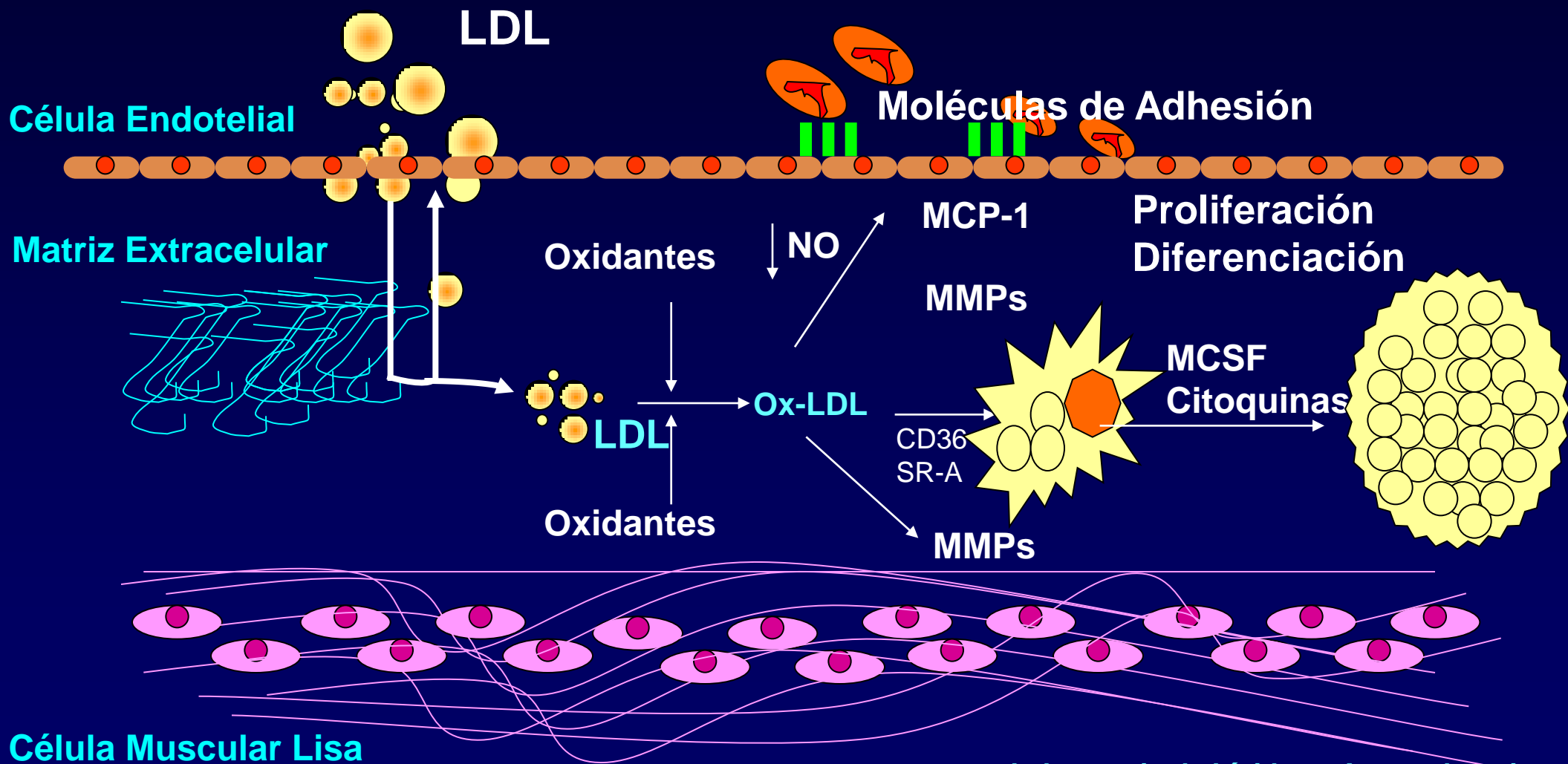


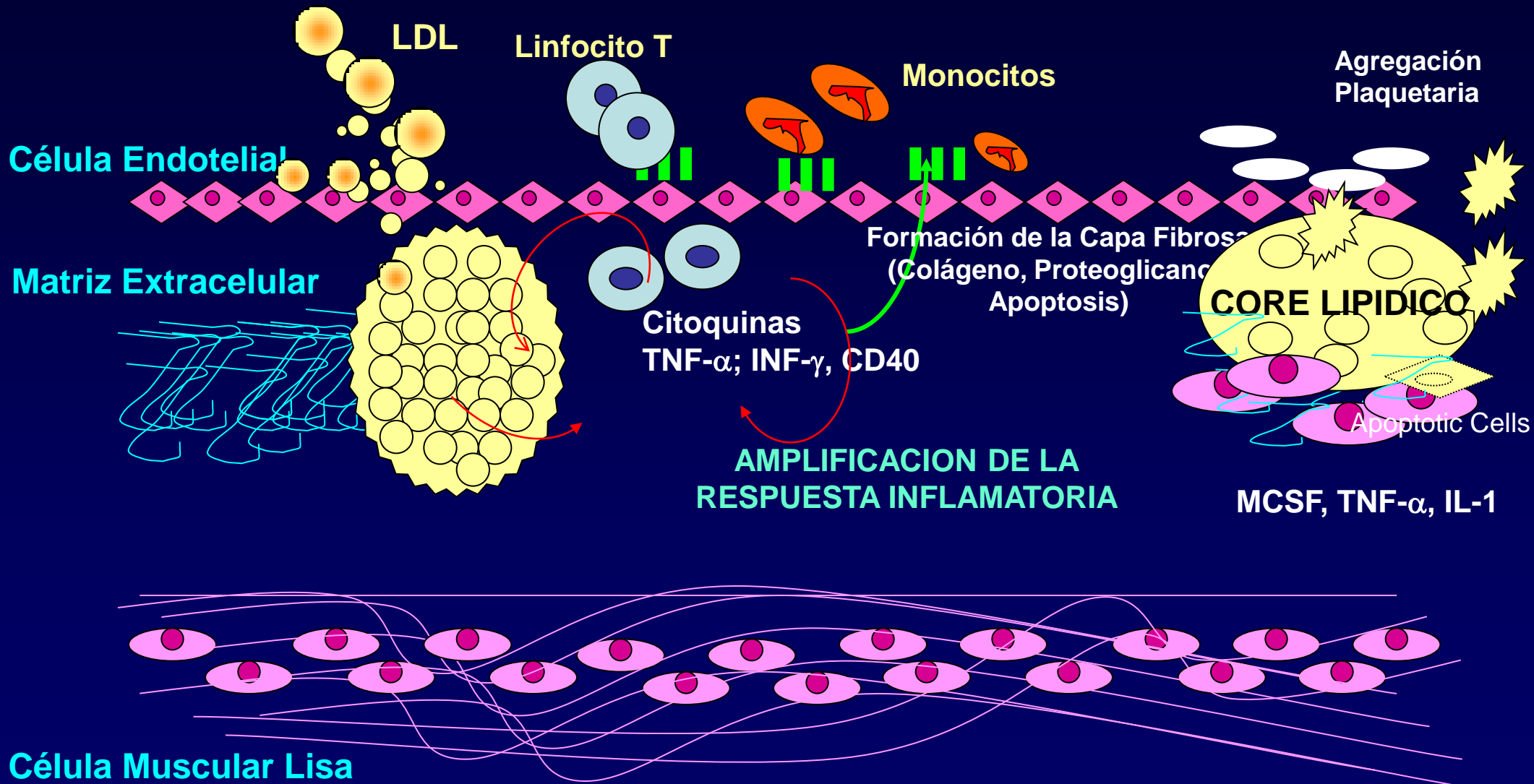
- FUERTE PREDICTOR DE ENFERMEDAD CORONARIA EN LA MUJER
- POCO AFECTADA POR EDAD, SEXO, PESO, DIETA
- ESTABLE A TRAVES DE LA VIDA (SALVO EN LA MENOPAUSIA)
- DISMINUYE CON EL USO DE THR
- IN VITRO, LOS ESTROGENOS DISMINUYEN LA SINTESIS DE APO(a)

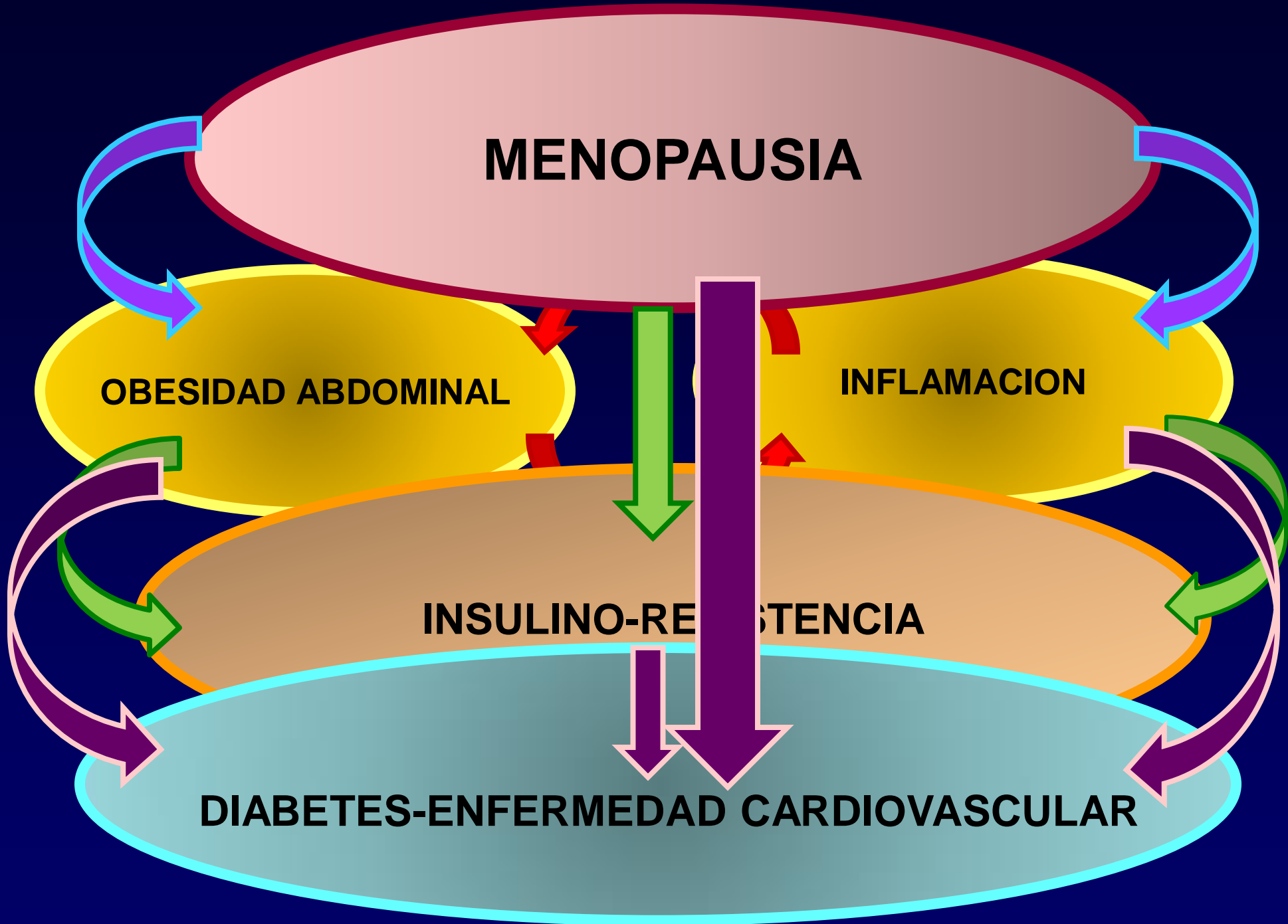
LDL MODIFICADAS

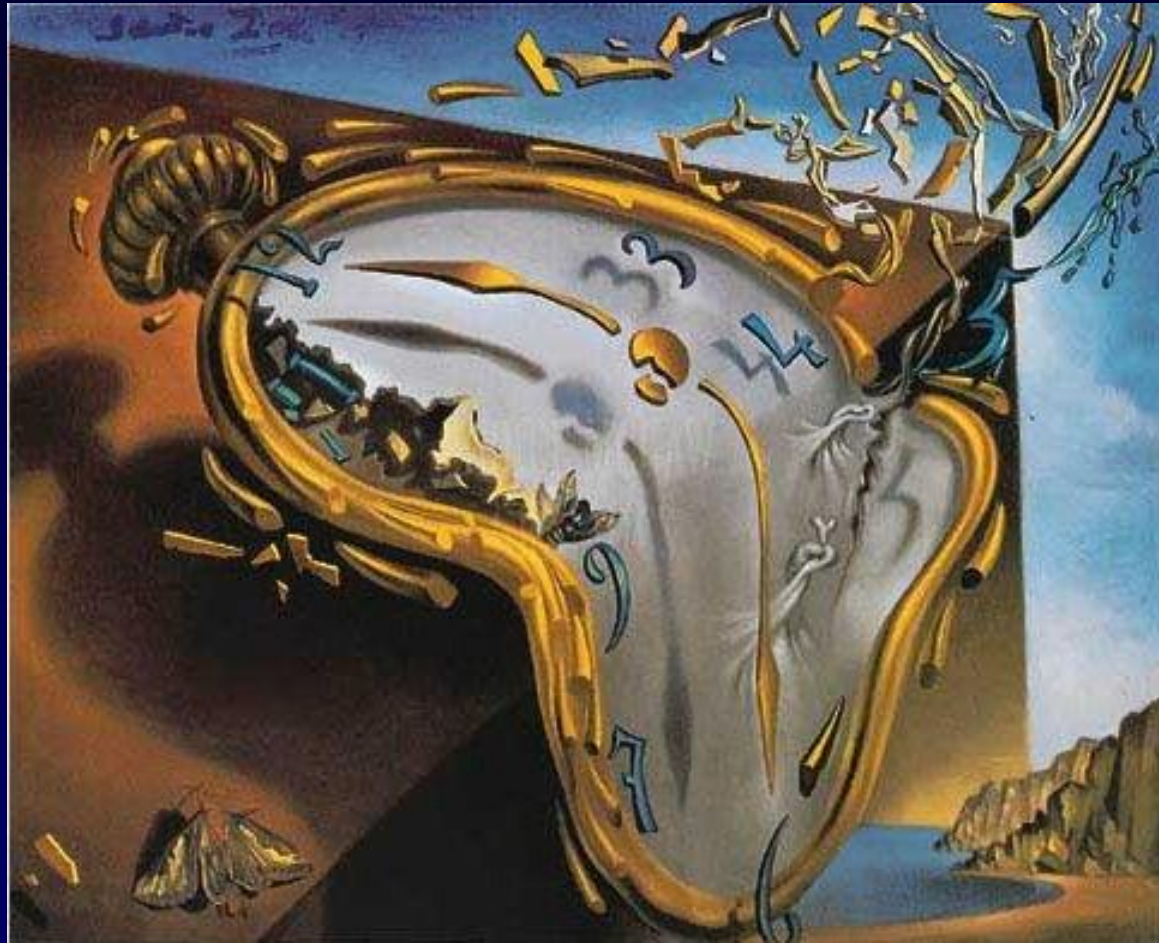
- **LDL oxidada**
- **LDL pequeña y densa**
- **LDL rica en TG**
- **LDL glicosilada**
- **LP(a)**

*> Susceptibilidad
a la oxidación*









MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION