

MFN 528

Colesterol total y fracciones en mujeres embarazadas normales*

STELLA RAYMONDO¹; CRISTINA PINTOS² y VÍCTOR DEMICZYLO³

* Facultad de Química. Cátedra de Análisis Clínicos. General Flores 2124. C.P. 1157. Montevideo, Uruguay.

¹ Doctora en Química Farmacéutica.

² Química Farmacéutica.

³ Químico Farmacéutico.

Resumen

Se reportan las variaciones del colesterol total y del HDL y no HDL colesterol, así como del Índice de Castelli, en un estudio transversal realizado en intervalos de tiempo similares en embarazadas normales. Los datos provenientes de 210 mujeres embarazadas normales en diferentes estadios, se compararon con los de una población de referencia de 30 mujeres normales no grávidas con edades similares. El colesterol HDL fue aislado con ácido fosfotúngstico/cloruro de magnesio, el colesterol se determinó enzimáticamente y el Índice de Castelli así como el no HDL colesterol fueron calculados en cada caso. Nuestro objetivo es estudiar los cambios lipídicos en esta población de embarazadas con el propósito de establecer los valores de referencia e investigar si la gestación podría estar relacionada a situaciones de riesgo cardiovascular. El HDL colesterol decreció significativamente entre las semanas 24a y 28a, al tiempo que el Índice de Castelli alcanzó el máximo valor de riesgo. Desde este punto de vista se puede deducir que este proceso puede estar relacionado con el comienzo de la resistencia a la insulina y el mayor riesgo de aparición de diabetes gestacional.

Palabras clave: Diabetes gestacional * resistencia insulínica * embarazo normal * HDL-colesterol * Índice de Castelli * colesterol total * riesgo cardiovascular * no HDL-colesterol.

Summary

Castelli Index, HDL, non HDL and total cholesterol variations in normal pregnant women were reported. Blood samples from 210 normal pregnant women at different stages of pregnancy and 30 normal non pregnant women with similar age were obtained after establishing fasting periods. HDL cholesterol was isolated with phosphotungstic acid/magnesium chloride, acid pH (2.3-2.6) and cholesterol was determined enzymatically. We also reported Castelli Index variation during normal pregnancy, showing how it exceeds the proposed critical value from the 12th to the 40th week. The goal of this research is to estimate the HDL, non HDL and total cholesterol reference values in our country, finding that an increment of Castelli Index upon the proposed critical value on the 28th week during pregnancy could be related with the onset of insulin resistance showing during this period the highest risk for gestational diabetes appearing.

Key words: Gestational diabetes * insulin resistance * normal pregnancy * HDL-cholesterol * Castelli Index * total cholesterol * cardiovascular risk * non HDL-cholesterol.

Introducción

Durante el embarazo normal, se han detectado importantes cambios bioquímicos en el medio interno de la mujer que están relacionados tanto con la síntesis hormonal como con las adaptaciones al crecimiento fetal (1) (2).

Ha sido descrito, en diversos estudios, el incremento durante la gestación de la concentración de los lípidos del suero, principalmente colesterol y triglicéridos (3); a estos lípidos, se les adjudica valor como fuente de energía para asegurar la sobrevivencia y el normal desarrollo del feto.

Durante la segunda mitad del embarazo se requiere mucho colesterol para al síntesis hormonal, y esto podría explicar su utilidad durante este período (2) (4); sin embargo, no se ha observado una buena correlación entre la edad y los lípidos de las lipoproteínas en el embarazo (5).

Mediante ensayos realizados en mujeres normales no grávidas tratadas con anticonceptivos orales o estrógenos, se ha demostrado que los cambios en las lipoproteínas en la mujer, son dependiente de este tipo de hormonas (6), habiéndose reportado relación entre alteraciones cardiovasculares y embarazo normal (7) así como, también, entre el número de embarazos y la morbo-mortalidad en la mujer (8). En los estudios de Hart y colaboradores (9), se determina que las múltiparas poseen mayores diámetros aórticos que las primíparas, y se sugiere, además, que durante el embarazo normal ocurren alteraciones vasculares irreversibles.

Se ha establecido que la concentración de HDL colesterol está regulada por dos enzimas lipolíticas endoteliales sensibles a la insulina: la lipoproteína-lipasa y la lipasa hepática. Cuando los tejidos periféricos son resistentes a la insulina, la actividad de la lipoproteína-lipasa es inferior a la normal, y los niveles de HDL colesterol disminuyen; en este caso la lipasa hepática está, a menudo, aumentada, y puede contribuir a la disminución del HDL, incrementando la remoción del HDL colesterol (10) (11). Durante la segunda mitad del embarazo tiene lugar una mayor resistencia a la insulina con hiperinsulinemia (12), por lo que se ha formulado la hipótesis de que el HDL colesterol podría estar disminuido durante ese período, quedando la gestación con una probable

asociación a situaciones de riesgo cardiovascular.

Otro aspecto desarrollado en este trabajo es presentar un estudio transversal realizado en mujeres uruguayas sanas y grávidas, respecto de una población control de mujeres sanas no grávidas, con el propósito de establecer los valores de referencia en colesterol total, HDL y no HDL colesterol para este estado.

Materiales y métodos

Muestra: Se obtuvieron muestras de sangre provenientes de 210 mujeres embarazadas normales, en diferentes etapas de la gestación con edades comprendidas entre 19 y 41 años, con parto y producto normal, después de un ayuno de 12 horas; también se extrajeron muestras de sangre en las mismas condiciones, a 30 mujeres no grávidas normales, cuyas edades oscilaron entre los 17 y 40 años.

Métodos: Se determinó colesterol total empleando método enzimático (Colestat Laboratorio Wiener). Se procedió al aislamiento del HDL colesterol, mediante precipitación con ácido fosfotúngstico/cloruro de magnesio a pH ácido (2,3-2,6) (13), empleando modificación para centrifugado común (14) y determinando enzimáticamente la fracción de colesterol aislada. Se calculó, en cada caso, el colesterol no HDL (15) y el Índice de Castelli (16) (Colesterol total/HDL colesterol).

Estudios Estadísticos: Se determinó la media, el error estándar de la media (E.S.M.) y la desviación estándar (D.S.), habiendo sido establecidos los diferentes subgrupos poblacionales de acuerdo con las semanas de embarazo, aplicándose, además, la prueba de "t" de Student para comparar las medias de los valores determinados en cada población (17).

Resultados

Se presenta el habitual período de control del embarazo normal, dividido en ocho grupos, entre las semanas 7ª y 41ª.

En la tabla I se representan los valores medios y el error estándar de la media de cada grupo.

TABLA I. VARIACIONES DE COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL HDL, COLESTEROL NO HDL E ÍNDICE DE CASTELLI DURANTE EL EMBARAZO NORMAL (Población 0: Mujeres no embarazadas; \bar{X} : Valor medio; D.E.M.: Desviación estándar de la media).

Población (semanas)	Colesterol (mM)			Colesterol HDL (mM)			Colesterol no HDL (mM)			Índice de Castelli		
	n	\bar{x}	D.E.M.	n	\bar{x}	D.E.M.	n	\bar{x}	D.E.M.	n	\bar{x}	D.E.M.
0	30	4,90	0,15	30	1,30	0,05	30	3,60	0,15	30	3,3	0,1
I (7-11)	21	3,35	0,26	21	0,80	0,05	20	2,40	0,12	18	3,9	0,2
II (12-15)	25	5,10	0,18	25	1,00	0,05	25	4,15	0,18	25	5,0	0,3
III (16-19)	19	5,80	0,31	19	1,20	0,05	19	4,60	0,23	20	5,0	0,2
IV (20-23)	23	5,75	0,26	23	1,20	0,05	21	4,80	0,21	23	5,0	0,3
V (24-28)	22	6,20	0,34	21	0,85	0,05	22	5,30	0,20	21	7,2	0,3
VI (29-32)	49	6,15	0,15	51	1,15	0,05	48	5,00	0,15	47	5,6	0,2
VII (33-36)	41	6,20	0,15	38	1,20	0,05	36	4,90	0,18	36	5,4	0,2
VIII (37-41)	18	5,30	0,33	19	1,00	0,07	17	4,20	0,26	19	5,4	0,2

En las figuras 1, 2 y 3 se grafican las variaciones de colesterol total, y sus fracciones HDL y no HDL.

Al considerar el primer grupo (de la 7ª a

la 11ª semana), se observa un marcado descenso en dichas fracciones, que caen por debajo de los valores de referencia.

Se observa un incremento de colesterol

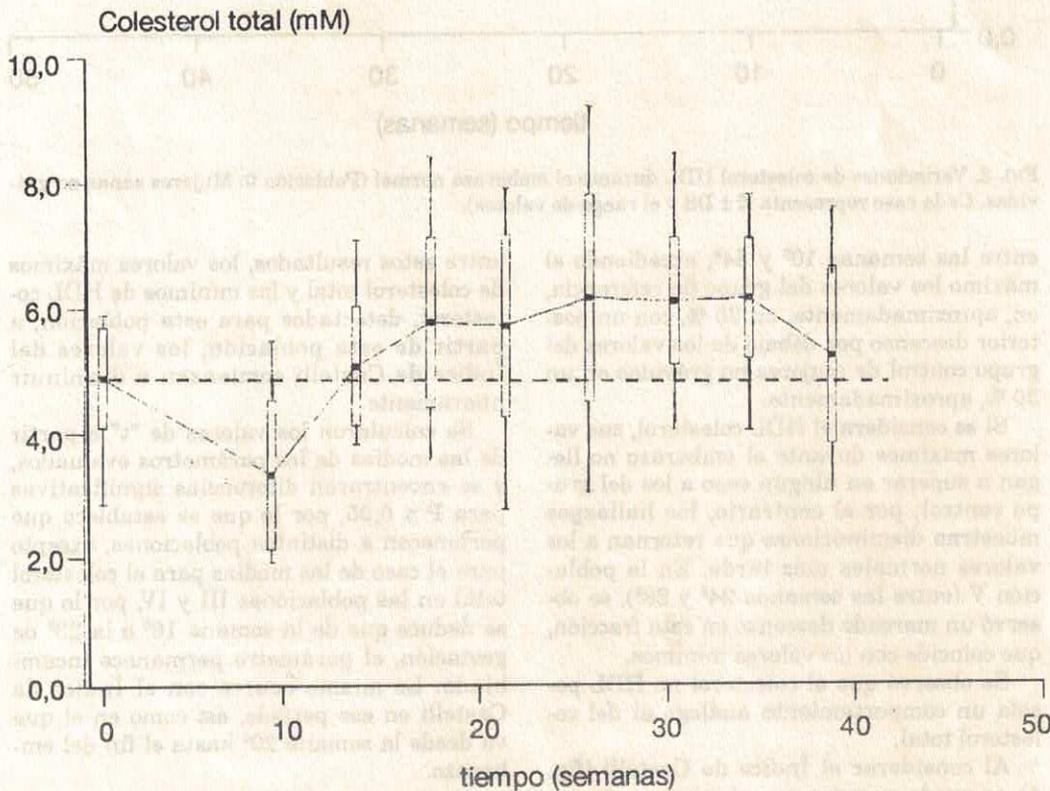


FIG. 1. Variaciones de colesterol durante el embarazo normal (Población 0: Mujeres sanas no grávidas. Cada caso representa $\bar{X} + DS$ y los rangos de valores).

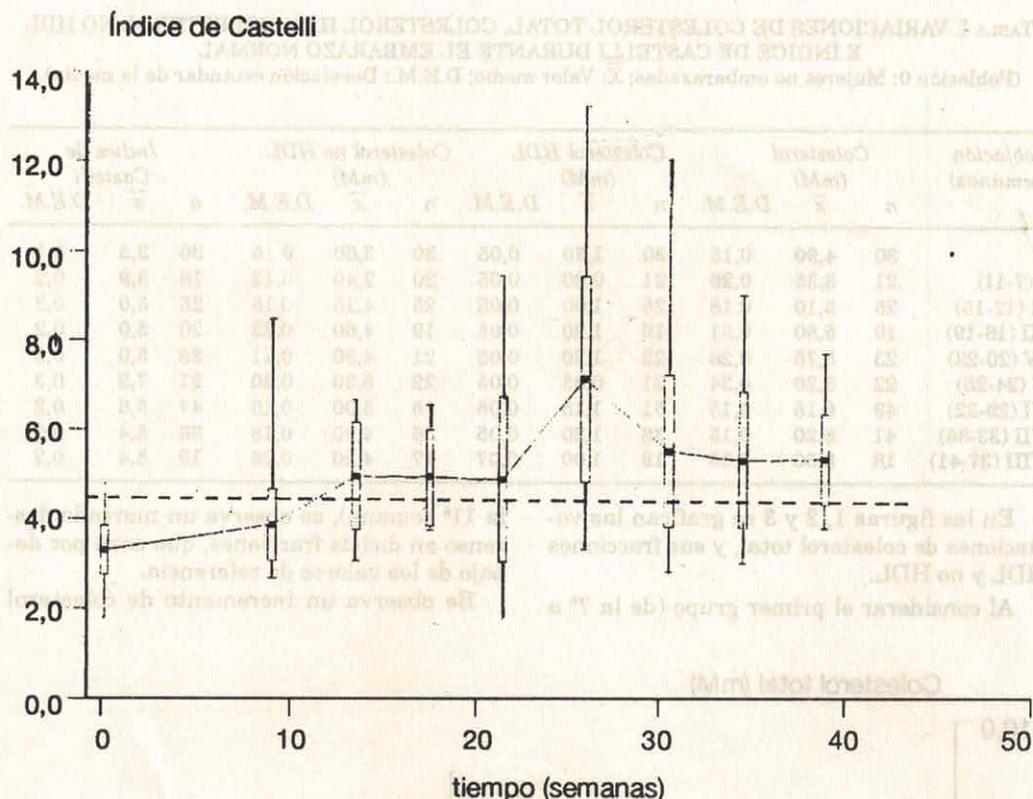


FIG. 2. Variaciones de colesterol HDL durante el embarazo normal (Población 0: Mujeres sanas no grávidas. Cada caso representa $\bar{x} \pm DS$ y el rango de valores).

entre las semanas 10ª y 34ª, excediendo el máximo los valores del grupo de referencia, en, aproximadamente, un 25 %, con un posterior descenso por debajo de los valores del grupo control de mujeres no grávidas en un 30 %, aproximadamente.

Si se considera el HDL colesterol, sus valores máximos durante el embarazo no llegan a superar en ningún caso a los del grupo control; por el contrario, los hallazgos muestran disminuciones que retornan a los valores normales más tarde. En la población V (entre las semanas 24ª y 28ª), se observó un marcado descenso en esta fracción, que coincide con los valores mínimos.

Se observó que el colesterol no HDL posea un comportamiento análogo al del colesterol total.

Al considerar el Índice de Castelli (fig. 4), se puede apreciar que el mismo sufre un débil, pero sostenido incremento, hasta la semana 20ª, aumentando con mayor velocidad más tarde y alcanzando un máximo en la población V. Se observa una concordancia

entre estos resultados, los valores máximos de colesterol total y los mínimos de HDL colesterol, detectados para esta población; a partir de esta población, los valores del Índice de Castelli comienzan a disminuir nuevamente.

Se calcularon los valores de "t" a partir de las medias de los parámetros evaluados, y se encontraron diferencias significativas para $P \leq 0,05$, por lo que se establece que pertenecen a distintas poblaciones, excepto para el caso de las medias para el colesterol total en las poblaciones III y IV, por lo que se deduce que de la semana 16ª a la 23ª de gestación, el parámetro permanece invariable. Lo mismo ocurre con el Índice de Castelli en ese período, así como en el que va desde la semana 29ª hasta el fin del embarazo.

Discusión y conclusiones

Los marcados descensos obtenidos para

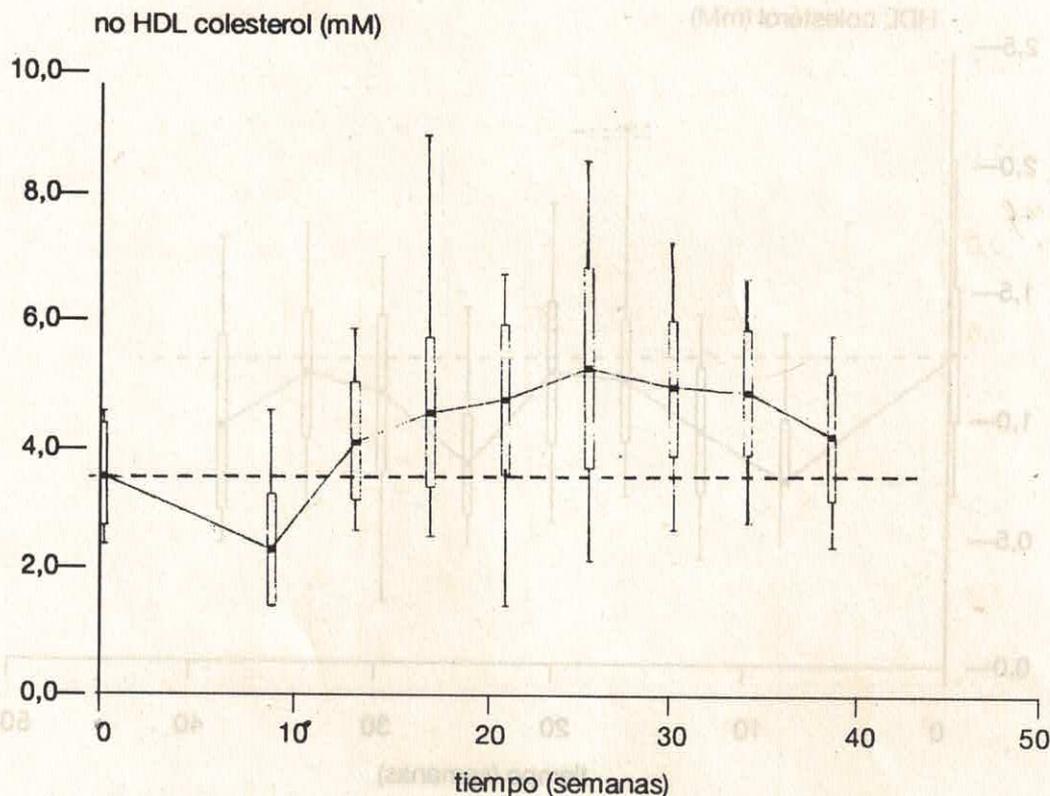


FIG. 3. Variaciones de no HDL colesterol durante el embarazo normal (Población 0: Mujeres sanas no grávidas. Cada caso representa $X \pm DS$ y el rango de valores).

la media de cada metabolito en la población I (de la semana 7ª a la 11ª), estuvieron de acuerdo con lo reportado por otros investigadores (18-20), y se pudieron explicar por la hemodilución propia del embarazo.

Se observó un incremento del colesterol en el segundo semestre, que ya había sido descrito por parte de algunos autores y se había relacionado a la mayor eficiencia de absorción del mismo de la ingesta (1), el marcado descenso de este parámetro en la población VIII estaría explicado por su mayor utilización en la síntesis hormonal (2) (4).

El segundo descenso de HDL colesterol, observado en la población V, coincide con la mayor intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina (12), por lo que se deduce que la disminución de HDL colesterol, refleja este proceso, igual a lo que sucede con otros estadios de insulino resistencia, como la diabetes del adulto, la obesidad, etc. (9) (10). Es sugestivo lo descrito por otros investigadores, quienes han reportado que

durante este período se presenta el mayor riesgo de aparición de diabetes gestacional (12). La tercera disminución en los niveles de HDL colesterol se observa en la población VIII y también podría estar relacionada con su utilización para la síntesis hormonal (4), donde la formación de la progesterona por la placenta, requiere tanto del LDL como del HDL colesterol (20).

Los niveles de HDL colesterol presentados en este trabajo, provenientes de un estudio transversal, muestran tendencias no del todo coincidentes con las comunicadas por otros grupos de investigadores referidas al mismo estado en la mujer (1) (21), pero no debe dejar de considerarse que el factor étnico es diferente, así como, también, la metodología empleada y los hábitos alimentarios (21).

Los incrementos de los valores de colesterol total, que se observaron durante el embarazo normal, estuvieron claramente relacionados con los niveles de colesterol no HDL.

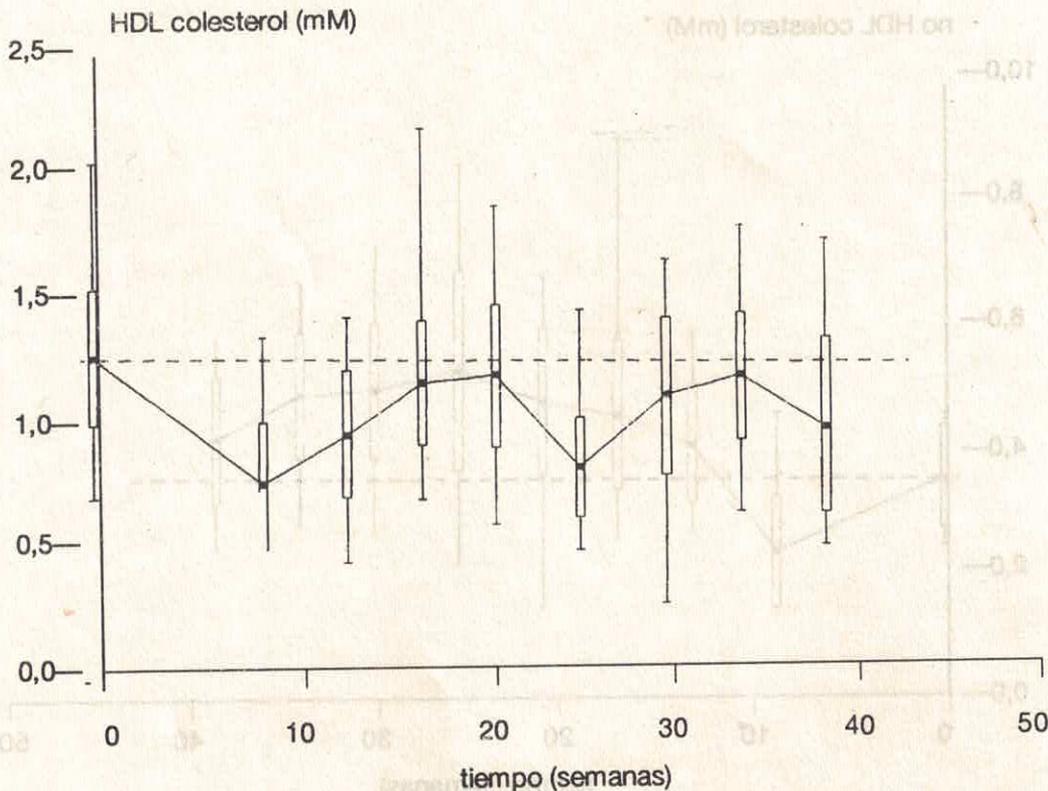


FIG. 4. Variación del Índice de Castelli durante el embarazo normal referido al valor crítico de 4,5.

En este estudio, también se demostró que la relación colesterol total/HDL colesterol (Índice de Castelli), excede el valor de 4,5, establecido como crítico para la mujer, durante gran parte del embarazo. Esto podría estar de acuerdo con lo que otros grupos de investigadores han reportado: las multíparas tienen incrementados sus riesgos de morbo-mortalidad (5-7). De acuerdo con estos hallazgos, la embarazada debería limitar la ingesta de alimentos ricos en colesterol, a partir de la 10ª semana de gestación, siendo más estricto el control entre las semanas 20ª y 30ª, donde se ha descrito un marcado incremento de absorción del colesterol (7).

Aunque estas alteraciones tienen carácter generalmente transitorio, el presente trabajo confirmaría la hipótesis inicial, ya que los hallazgos permiten concluir que la gestación constituiría una situación de riesgo para la mujer en nuestro medio, desde el punto de vista lipídico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a RELAB S.A., por haber donado los reactivos para dosificar colesterol enzimático (Colestat), a los Médicos Ginecólogos Dres. Wilson Godoy y Wilmar Ardisoni, a la Dra. Q.F. Graciela Queiruga, y a la Br. Noriko Hikichi, por su colaboración en la realización de este trabajo.

CORRESPONDENCIA

S. Raymondo
 Cátedra de Análisis Clínicos
 Facultad de Química
 Gral. Flores 2124, C.P. 1157
 Montevideo, Uruguay

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KNOPP, R. H.; MONTES, A.; CHILD, A.; LI, J. B. and MABUCHI, H., "metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy", *Clin. Obst. and Ginecol.*, 24, 1, 21-49, 1981.
2. WILLIAMS, *Endocrinología*. In: Wilson, J. D.; Foster, D. W. 7ª ed., 1989.

3. POTTER, J. M. and NESTEL, P. J., "The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies", *Am. J. Obstet. Gynec.*, **15**, 1, 165-170, 1979.
4. WINKEL, C. A.; SNYDER, M.; MACDONALD, P. C. and SIMPSON, E. R., "Regulation of cholesterol and progesterone synthesis in human placental cells in culture by serum lipoproteins", *Endocrinology*.
5. KNOPP, R. H.; BERGELIN, R. O.; WAHL, P. W.; WALDEN, C. E.; CHAPMAN, M. and IRVIN, "Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to non-pregnant women classified by sex hormone assay", *Am. J. Obstet. and Gynecol.*, **143**, 6, 626-636, 1982.
6. SAMSOE, G. and MATTSO, L. A., "Some aspects of the relations between oral contraceptives, lipid abnormalities, and cardiovascular disease", *Am. J. Obstet. and Gynecol.*, **163**, 1, 354-358, 12, 1990.
7. CAPELESS, E. L. and CLAPP, J. F., "When cardiovascular parameters return to their pre-conception values?", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **165**, 883-890, 1991.
8. OMRAM, A. B., "Parity as a risk factor for maternal morbidity and mortality", *Fert. and Health*, 15-21, 1985.
9. HART, M. V.; MORTON, M. J.; HOSEPU, J. D. and METCALFE, J., "Aortic function during normal pregnancy", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **154**, 887-891, 1986.
10. NIKKILA, E. A., "High density lipoproteins in diabetes", *Diabetes*, **30**, Suppl 2, 82-87, 1981.
11. HARNO, K.; NIKKILA, E. A. and KUSI, I., "Plasma HDL cholesterol and post heparin hepatic endothelial lipase activity: relationship to obesity and non insulin dependent diabetes (NID DM)", *Diabetologia*, **19**, 281, 1980.
12. KAUFFMAN, H. W., "Screening for gestational diabetes mellitus", *AFP*, **40**, 6, 109-112, 1989.
13. ASMAN, C.; SCHRIEVER, H.; SCHMITZ, G. and HADGE, E. O., "Quantification of high lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl₂", *Clin. Chem.*, **29**, 12, 2.026-2.030, 1983.
14. RAYMONDO, S.; PINTOS, C.; CARRERA, N.; LÓPEZ, E.; SERVETTO, C.; MASTROPIERRO, M. y QUEIRUGA, G., "Evaluación metodológica y conservación de HDL colesterol aislado con ácido fosfotúngstico/MgCl₂", *Acta Bioq. Clín. Lat.*, **24**, 1, 47-50, 1990.
15. FELDMAN, S.; ALALLÓN, W.; KORK, I.; AVIGLIANO, L.; BACHI, C.; COTELO, A.; PONTENT, R.; SIRÉ, C. y VARELA, H., "Evaluación de riesgo aterogénico en una población adulta en función del no HDL colesterol", *Rev. Urug. Patol. Clin.*, **23**, 49-59, 1989.
16. CASTELLI, W., *Adelantos en la investigación de los lípidos*, Ed. Graphis Ltda., Montevideo, 1988.
17. TSOKOS, M., *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud*, Ed. Interamericana, McGraw Hill, 1987.
18. SKRYTEN, A.; JOHNSON, P. and GUSTAFSON, A., "Studies in normal pregnancy serum lipids lipoproteins and uric acid", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **59**, 1, 1-5, 1980.
19. CURIEL, P.; BLANDINELL, R.; SEZAL, G. and FARSI, C., "Plasma triglycerides, total cholesterol and HDL cholesterol levels in normal pregnancy", *Quad. Sclavo. Diag. Clin. Lab.*, **18**, 1, 90-97, 1982.
20. KNOPP, R. H.; WARTH, M. R.; CHARLES, D.; CHILDS, M.; LI, J. R.; MABUCHI, H. and VAN ALLEN, M. I., "Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus and the effects of diabetes", *Biol. Neonate.*, **50**, 297-317, 1986.
21. SHIBATA, H.; HAGA, H.; SUYAMA, Y.; KUMAGAI, S. and SEINO, T., "Serum, total and HDL cholesterol levels according to reproductive status in Japanese females", *J. Chronic. Dis.*, **40**, 3, 209-213, 1987.