

PROPIEDADES DE FLUJO DE LA SANGRE EN LA OBESIDAD

MARTA L. RASIA, GLADIS N. HERNÁNDEZ*

Cátedra de Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Resumen

La obesidad constituye un riesgo de afecciones cardiovasculares. Durante mucho tiempo, los estudios patogenéticos de estas afecciones han sido dirigidos fundamentalmente hacia los aspectos histológicos y bioquímicos, en particular de las capas endoteliales vasculares. Pero más recientemente se ha otorgado importancia al análisis de los aspectos reológicos de la sangre, lo que condujo a importantes hallazgos.

Si bien los resultados publicados no son unánimes, de los estudios realizados hasta el presente sobre este tema surge el concepto de que la obesidad produce alteraciones en la reología sanguínea: aumento de la viscosidad sanguínea y plasmática, reducción de la deformabilidad eritrocitaria y aumento de la agregabilidad de los glóbulos rojos.

La falta de unanimidad en los resultados puede ser atribuida a la heterogeneidad de la población estudiada: sumado a la heterogeneidad que ofrece la raza humana, la población obesa se caracteriza por una amplia prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes y problemas cardíacos, condiciones que pueden modificar la reología sanguínea por sí mismas. Además la variabilidad de los tratamientos utilizados y las diferencias en las dietas, también pueden ser causas de modificaciones sobreimpuestas. **Palabras clave:** obesidad, reología sanguínea, viscosidad sanguínea, deformabilidad eritrocitaria, agregación eritrocitaria.

PROPERTIES OF BLOOD FLOW IN OBESITY

Summary

Obesity is a risk factor of cardiovascular disease. In the past, most studies on the pathogenesis of hemodynamic disorders have focused on the histological and biochemical aspects, particularly on those related to the vascular endothelium. However, rheological analyses of the components of the blood are now gaining importance, and setting the basis of significant findings in the field.

* Dirección postal: Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: hgladis@hotmail.com

Reported results are contradictory. Studies have described that obesity produces rheological changes: increased viscosity of blood and plasma, reduced deformability of erythrocytes and increased aggregation of red blood cells. The lack of agreement among these results may be due to ethnic differences plus the heterogeneity produced by the diversity of changes randomly associated with human obesity: hypertension, hyperlipidemia, diabetes and cardiac disease, all conditions that may themselves alter the rheology of the blood. Furthermore, differences in treatment protocols and diets may be a cause of additional variability.

Key words: obesity, blood rheology, blood viscosity, erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye un riesgo de afecciones cardiovasculares. Durante mucho tiempo, los estudios patogenéticos de estas afecciones han sido dirigidos fundamentalmente hacia los aspectos histológicos y bioquímicos,^{1, 2} en particular de las capas endoteliales vasculares. Pero más recientemente se ha otorgado importancia al análisis de los aspectos reológicos de la sangre, lo que condujo a importantes hallazgos.³⁻⁶

Si bien los resultados publicados no son unánimes, de los estudios realizados hasta el presente sobre este tema surge el concepto de que la obesidad produce alteraciones en la reología sanguínea: aumento de la viscosidad sanguínea y plasmática, reducción de la deformabilidad eritrocitaria y aumento de la agregabilidad de los glóbulos rojos.⁷⁻⁹

La falta de unanimidad en los resultados puede ser atribuida a la heterogeneidad de la población estudiada: sumado a la heterogeneidad que ofrece la raza humana, la población obesa se caracteriza por una amplia prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes y problemas cardíacos, condiciones que pueden modificar la reología sanguínea por sí mismas. Además la variabilidad de los tratamientos utilizados y las diferencias en las dietas, también pueden ser causas de modificaciones sobreimpuestas.

EFFECTO DE LOS LÍPIDOS SOBRE LAS VARIABLES HEMORREOLÓGICAS

Entre los factores que determinan la resistencia al flujo, la viscosidad sanguínea ha adquirido verdadera relevancia en los últimos años. Las alteraciones metabólicas

que acompañan a la obesidad pueden provocar hiperviscosemia por alterar alguno de los determinantes de esta variable –la viscosidad plasmática y/o el comportamiento mecánico de los eritrocitos–.

En este sentido, los estudios realizados por Rillaerts y col. han evidenciado una correlación significativa del índice de masa corporal (IMC) con la viscosidad plasmática y la sanguínea a todas las velocidades de flujo.¹⁰

En la población obesa es frecuente encontrar cambios en la composición lipídica plasmática: aumento de ácidos grasos libres, triglicéridos, lipoproteínas, los que podrían modificar el rozamiento interno entre los componentes de la sangre. De hecho, el agregado de lipoproteínas a la sangre provenientes de pacientes sin alteración en la composición lipídica plasmática demostró que el colesterol total no influía la viscosidad sanguínea, pero que el LDL-col producía su aumento y el HDL-col su disminución.¹¹

Por otra parte, cabe enunciar que en un estudio llevado a cabo en pacientes hipercolesterolémicos no se encontró diferencia en la viscosidad sanguínea a un hematocrito estándar de 45% con el grupo control; como tampoco en las variables hemorreológicas viscosidad plasmática, deformabilidad y agregabilidad eritrocitaria que guardan relación con la viscosidad sanguínea.¹²

Viscosidad plasmática

Considerando en particular la viscosidad plasmática, hay datos publicados con respecto a la influencia de las concentraciones de LDL y HDL en su valor.¹² Estudios realizados en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IIa, IIb y IV demostraron aumento de la viscosidad plasmática.^{11, 13} Los resultados del proyecto MONICA (*Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) sobre 2211 hombres sanos y mujeres del norte de Suecia indicaron una relación positiva de la viscosidad del plasma con el nivel de colesterol total que resultó similar en ambos sexos; y una relación negativa con el nivel de HDL-col que difería entre hombres ($r=-0,07$; $p=0,027$) y mujeres ($r=-0,08$; $p=0,009$).¹³ En cuanto a la influencia de las apoproteínas, se observó –en ambos sexos– una asociación positiva para las apoproteínas AII y B, pero no para apo AI.

Deformabilidad eritrocitaria

Pocos son los estudios realizados en humanos sobre el significado clínico del alto contenido de colesterol en la

dieta y sobre los cambios en la membrana de los glóbulos rojos inducidos por niveles anormales de colesterol.

Dos estudios independientes realizados por Valensi y col. en adultos obesos no diabéticos sugirieron que la obesidad se asocia con cambios en las propiedades hemorreológicas de los glóbulos rojos -reducción de la filtrabilidad y aumento de la agregabilidad eritrocitaria-, cambios que se podrían suponer consecuencia de una alteración en la composición lipídica de la membrana de los eritrocitos.¹⁴

Dicha teoría se apoya en trabajos realizados por otros investigadores, quienes demostraron que los glóbulos rojos incubados en plasma conteniendo liposomas ricos en colesterol asimilaban colesterol en el interior de la membrana.¹⁵⁻¹⁸

Por otro lado, se ha observado que la sobrecarga de colesterol en la membrana causa disminución de la fragilidad osmótica,^{16,18} de la fluidez de membrana,¹⁶ de la viabilidad,^{16,19} y de la deformabilidad eritrocitaria.

Aún no están claramente determinados los factores que median la reducción de la deformabilidad eritrocitaria por el alto contenido de colesterol. Es posible que los glóbulos rojos puedan experimentar cambios en más de una de las propiedades mecánicas (módulo elástico o viscoso de la membrana, viscosidad citoplasmática) o de las geométricas (volumen corpuscular medio, área superficial media, etc.) como resultado del incremento del contenido de colesterol.

La pérdida de deformabilidad ha sido demostrada usando técnicas de filtración de eritrocitos enteros,^{16, 20} y también con técnicas de aspiración con micropipeta que miden particularmente la flexibilidad de la membrana.^{14, 16}

De hecho, con técnicas de aspiración con micropipetas se ha demostrado que la sobrecarga de colesterol *in vitro* causa disminución de la deformabilidad eritrocitaria.²¹ Asimismo, estudios realizados en ratas sobre el efecto de dietas con alto contenido de colesterol sobre el flujo capilar *in vitro* indican un retardo en la entrada de los glóbulos rojos al capilar debido a la disminución de la deformabilidad eritrocitaria.²²

Se han publicado evidencias de que el efecto de las variaciones de LDL-col se debe a que éstas provocan el aumento de la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana celular y, por lo tanto, disminuye su flexibilidad.¹¹ Dicha rigidización podría ser consecuencia directa de la relación fosfolípido/colesterol modificada; o bien, como sostienen otros estudios,^{23, 24} las variaciones de la relación no afectan por sí mismas la deformabilidad eritrocitaria, sino que lo

hacen por cambios de las interacciones lípidos-proteínas de la membrana.

FIBRINÓGENO PLASMÁTICO

Entre las proteínas del plasma, el principal determinante de la viscosidad plasmática y de la agregación eritrocitaria es el fibrinógeno, característica que le confiere particular importancia hemorreológica. Su concentración es otra variable que puede estar modificada a causa de la obesidad.

Existe un número apreciable de estudios referido a la modificación del fibrinógeno en patologías con alteraciones en los niveles plasmáticos de lípidos. Por ejemplo, en el estudio de *Framingham Offspring*,¹³ de 1875 sujetos participantes, los 41 con hipobetalipoproteinemia (LDL-C <70 mg/dl) mostraron los menores niveles de fibrinógeno y los niveles crecientes de LDL-C (de 70 a 160 mg/dl) estaban acompañados de niveles crecientes de fibrinógeno (p=0,007).

También en un estudio de 439 hombres daneses de 55 años los niveles plasmáticos de fibrinógeno correlacionaban positivamente con los de LDL-C (p=0,04) e inversamente con los de HDL-C (p=0,006) después del ajuste multivariado de otras variables fisiológicas que incluyen ejercicio físico, cociente cintura-cadera, presión sanguínea sistólica y glucosa basal.²⁵ Esta relación podría resultar incierta teniendo en cuenta que el consumo de cigarrillos no estaba incluido en el modelo multivariado y que los niveles de fibrinógeno pueden estar correlacionados con el tabaquismo.²⁴ Sin embargo, y en apoyo de las conclusiones enunciadas, un análisis de 133 hombres sanos no fumadores mostró altas concentraciones de LDL-C y de apoB, y bajas concentraciones de HDL₂-C en aquellos incluidos dentro del cuartil de fibrinógeno alto (2,90-4,34 g/l) comparado con aquéllos de los dos cuartiles menores (fibrinógeno 1,78-2,54 g/l).²⁶

Estos análisis poblacionales aseveran que el fibrinógeno se asocia débil pero positivamente con LDL-C, Lp(a), triglicéridos y negativamente con HDL-C. Pero por otro lado, en un estudio poblacional de personas jóvenes, hombres (n=216, edad 23,2±3,2 años) y mujeres (n=81, edad 23,7±3,7 años), no se encontró correlación significativa entre fibrinógeno y lípidos séricos.²⁷

RESISTENCIA INSULÍNICA

Otra anomalía común en los obesos no diabéticos es la elevada insulina en condiciones basales y la respuesta insulínica exagerada a una sobrecarga glúcida u otros estímulos, que es atribuida a una resistencia tisular a la hormona. En los estudios enunciados anteriormente, la relación entre las anormalidades lipídicas y factores relacionados a la resistencia insulínica –como niveles de glucosa basal e insulina– no fueron analizados. Sin embargo, dentro del proyecto MONICA,¹³ el estudio de 165 hombres y mujeres sanos del norte de Suecia demostró que los niveles de fibrinógeno correlacionan con los niveles de insulina ($r=0,25$, $p<0,01$) y proinsulina ($r=0,29$, $p<0,001$), todas variables que frecuentemente se encuentran alteradas en los obesos.

Incluso estudios realizados por Serrano Ríos arrojaron evidencias que el tratamiento de la obesidad con dieta hipocalórica pueden revertir los disturbios metabólico-circulatorios creados por el síndrome obesidad-resistencia insulínica.²⁸

Agregación eritrocitaria

Los glóbulos rojos humanos tienen tendencia a reunirse por sus caras formando pilas de monedas o *rouleaux*. Cuando el flujo sanguíneo se enlentece, la formación de agregados produce un aumento de la resistencia al flujo que desaparece cuando la corriente sanguínea aumenta.

En el plasma la agregación de los eritrocitos es inducida por una interacción compleja entre varios constituyentes plasmáticos, proteínas de alto peso molecular –principalmente fibrinógeno–, proteínas de bajo peso molecular y posiblemente otros tipos de moléculas.

De todos modos, el rol de los lípidos plasmáticos en la agregación eritrocitaria es controversial. Inicialmente se le restó importancia,²⁹ pero estudios recientes han demostrado que en pacientes hiperlipidémicos la agregabilidad está aumentada.³⁰⁻³²

Este aumento en la formación de *rouleaux* se podría atribuir al aumento en la producción hepática de fibrinógeno anteriormente enunciada.³¹

Por otra parte, los resultados publicados por Vaya y col. señalando modificaciones de la composición lipídica de la membrana celular en pacientes hiperlipidémicos, permiten postular que el aumento de la agregación eritrocitaria podría deberse a cambios en las propiedades superficiales de las propias células.³¹

Sin embargo, estudios realizados en humanos sobre el rol del contenido dietario de lípidos mostraron mayor agregación eritrocitaria cuanto mayor era la ingesta lipídica.²⁹ Dado que los estudios se realizaron a las dos horas de la ingesta, tiempo insuficiente para producir un aumento en la fibrinogenemia hepática o la alteración de la composición de la membrana, estos resultados indicarían que el aumento de los lípidos plasmáticos tienen una influencia directa en la hiperagregación eritrocitaria. Si bien el mecanismo por el cual los lípidos plasmáticos promoverían en forma directa la agregación eritrocitaria es desconocido, es posible que favorecieran la interacción entre proteínas plasmáticas y glóbulos rojos facilitando la agregación celular.

A partir de lo previamente mencionado, se deduce que son varias las posibles causas del aumento de formación de *rouleaux* en obesos. De todos modos, los resultados publicados no son concluyentes y señalan la necesidad de continuar las investigaciones para clarificar el mecanismo involucrado.

ALTERACIONES HEMORREOLÓGICAS Y DIFERENTES TIPOS DE OBESIDAD

Otra causa de la falta de unanimidad en los resultados concernientes a investigaciones hemorreológicas en pacientes obesos pueden ser los diferentes tipos de obesidad.

Estudios realizados en mujeres obesas por Wysocki y colaboradores han evidenciado diferencias entre la obesidad "androide" (obesidad en la parte superior del cuerpo) y la "ginoide" (obesidad en la parte inferior del cuerpo).¹¹ En la primera, observaron un aumento significativo de la viscosidad sanguínea (medida en un amplio rango de velocidades de flujo) sin diferencia de la deformabilidad eritrocitaria estimada por filtración respecto de la segunda. La deformabilidad eritrocitaria resultó directamente proporcional a la concentración plasmática de insulina en las obesas androides y no en las ginoides. Además, las mujeres androides presentaban una hiperfibrinogenemia más marcada que las ginoides. En cuanto a las alteraciones metabólicas, observaron una resistencia insulínica con reducida tolerancia glucídica, y una mayor concentración plasmática de triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres. Todo esto ha sido relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la obesidad androide respecto de la ginoide.

CONCLUSIÓN

Si bien en la bibliografía se pueden encontrar datos que sostienen la alteración de la reología sanguínea en la obesidad y datos contrarios a ella, una revisión exhaustiva del tema lleva a concluir que las alteraciones metabólicas que se asocian a la obesidad conducen a la modificación de los diferentes factores que hacen a las propiedades de flujo de la sangre.

(Recibido: abril 2004. Aceptado: mayo 2004)

Bibliografía

- 1- Tunbridge WM: *Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age*. Lancet 2:569-75, 1981.
- 2- Stuart J, George AJ, Davies AJ: *Haematological stress syndrome in atherosclerosis*. J Clin Pathol 36:464-7, 1981.
- 3- Romero LE, Brandani L, Graf S, y col: *Análisis de la viscosidad sanguínea en pacientes hipertensos*. Rev Arg Bioingeniería 312:30-4, 1997.
- 4- Sloop GP, Garber DW: *The effect of density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in human*. Clin Sci 92:473-9, 1997.
- 5- Ernest E, Koenig M, Matrai A, Keil U: *Plasma viscosity and hemoglobin in the presence of cardiovascular risk factors*. Clin Hemorheol 8:507-15, 1988.
- 6- Ernest E, Weihmayr T, Schmid M, Bumann M, Matrai A: *Cardiovascular risk factors and hemorrheology. Physical fitness, stress and obesity*. Atherosclerosis 56:263-9, 1986.
- 7- Craveri A, Tornaghi G, Paganardi L, Ranieri R, Giavardi L: *Weight loss does not affect the hemorheological and fibrinolytic changes in obesity*. Clin Hemorheol 10:541-6, 1990.
- 8- Craveri A, Tornaghi G, Paganardi L, y col: *Hemorheological changes in obesity*. Clin Hemorheol 8:723-36, 1988.
- 9- Vague I, Vague PH, Alessi MC, y col: *Relationship between plasma insulin, triglycerides, body mass index and plasminogen activator inhibitor*. Diab Metab 13:331-6, 1987.
- 10- Rillaerts E, Vansant G, Van Gaal L, De Leuw I: *Effect of weight reduction on blood viscosity parameters in obese women*. Clin Hemorheol 9:983-7, 1989.
- 11- Wysocki M, Krotkiewsky M, Braide M, Bagge V: *Hemorheological disturbances, metabolic parameters and blood pressure in different types of obesity*. Atherosclerosis 88: 21-8, 1991.
- 12- Martínez M, Vaya A, Marti R, y col: *Effect of HMG-coA reductase inhibitors on red blood cell membrane lipids and haemorheological parameters in patients affected by familial hypercholesterolemia*. Haemostasia 26(suppl 149):171-6, 1996.
- 13- Koenig W, Sund M, Ernst E, y col: *Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA project*. Circulation 85:2197-204, 1992.
- 14- Valensi P, Paries J, Maheo P, y col: *Erythrocyte rheological changes in obese patients: influence of hyperinsulinism*. Int J Obesity 20:814-9, 1996.

- 15- Araki K, Rifkind J: *Erythrocyte membrane cholesterol: an explanation of the aging effect on the rate of hemolysis.* Life Sci 26:2223-30, 1980
- 16- Cooper RA, Arner EC, Wiley JS, Shatil SJ: *Factors influencing the lipid composition and fluidity of red cell membranes in vitro: Production of red cells possessing more than two cholesterols per phospholipid.* Biochemistry 17:327-31, 1975.
- 17- Lange Y, D'Alessandro JS: *Characterization of mechanisms for transfer of cholesterol between human erythrocytes and plasma.* Biochemistry 16:4339-43, 1977.
- 18- Suda T, Maeda N, Kon K, Sekiya M: *Influence of membrane cholesterol on the human red cell properties.* Med J. Osaka Univ 29:21-7, 1978.
- 19- Wiley JS, Cooper RA: *Inhibition of cation cotransport by cholesterol enrichment of human red cell membranes.* Biochim Biophys 413:425-31, 1975.
- 20- Shiga T, Maeda N, Suda T, Kon K, Sekiya M: *Rheological and kinetics dysfunctions of the cholesterol loaded human erythrocytes.* Biorheology 16:363-9, 1979.
- 21- Cooper RA, Arner EC, Wiley JS, Shattil SJ: *Modification of red cell membrane structure by cholesterol rich lipid dispersion.* J Clin Invest 55:115-26, 1975.
- 22- Peddada RR, Abugo OO, Kelly JF, Roth GS, Rifkind JM: *Effect of cholesterol content in diet on capillary flow of rat erythrocytes. Part II: Mechanical properties.* Clin Hemorheol Microcirc 17:445-57, 1997.
- 23- Cremer P, Nagel D, Labrot B, y col: *Lipoprotein (a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL, cholesterol and other factors: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS).* Eur J Clin Invest 24:444-53, 1994.
- 24- Moller L, Kristensen TS: *Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors.* J Atheroscler Thromb 11:344-50, 1991.
- 25- Welty FK, Mittleman MA, Wilson PW, y col: *Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the Framingham offspring population.* Circulation 11:344-50, 1997.
- 26- Cicha I, Suzuki Y, Tateishi M, Maeda N: *Enhancement of red blood cell aggregation by plasma triglycerides.* Clin Hemorheol Microcirc 24:247-55, 2001.
- 27- Hoffman CJ, Lawson WE, Miller RH, Hultin MB: *Correlation of vitamin K-dependent clotting factors with cholesterol and triglycerides in healthy young adults.* J Atheroscler Thromb 14: 1737-40, 1994.

- 28-** Serrano Ríos M: *Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Eur J Clin Invest 28(suppl 2): 14-8, 1998.
- 29-** Cloutier G: *Characterization of erythrocyte aggregation with ultrasound*. Biorheology 36:443-6, 1999.
- 30-** Cloutier G, Weng X, Roederer GO, y col: *Differences in the erythrocyte aggregation level between veins and arteries of normolipidemic and hyperlipidemic individuals*. Ultrasound Med Biol 23:1383-93, 1997.
- 31-** Vaya A, Martínez M, Carmena R, Aznar J: *Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia*. Thromb Res 72: 119-26, 1993.