

**REVISION DE LOS MECANISMOS CAUSALES DE LA DISLIPIDEMIA
DIABETICA COMO FACTOR PREDISPONENTE A LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

LEIDY MARIAN ROJAS CASTRO

**Director (a):
Dra. DIANA PATIÑO CUERVO**

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

BOGOTA, D.C

NOVIEMBRE DE 2010

**REVISION DE LOS MECANISMOS CAUSALES DE LA DISLIPIDEMIA
DIABETICA COMO FACTOR PREDISPONENTE A LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

LEIDY MARIAN ROJAS CASTRO

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial

Para optar el título de

BACTERIÓLOGA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

BOGOTA, D.C

NOVIEMBRE DE 2010

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO	PAG.
1. INTRODUCCION.....	6
2. MARCO TEORICO.....	8
2.1 DISLIPIDEMIA.....	8
2.2 METABOLISMO DE LIPIDOS.....	8
2.3 COLESTEROL.....	9
2.4 TRANSPORTE DEL COLESTEROL.....	9
2.4.1 Quilomicrones (QM).....	11
2.4.2 Lipoproteínas de muy Baja Densidad (VLDL).....	12
2.4.3 Lipoproteínas de Densidad Intermedia (IDL).....	12
2.4.4 Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL).....	12
2.4.5 Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL).....	14
2.5 TRANSPORTE INVERSO DE LAS HDL.....	14
2.6 DIABETES MELLITUS.....	15
2.6.1 Diabetes Mellitus Tipo 1.....	15
2.6.2 Diabetes Mellitus Tipo 2.....	15
2.7 DISLIPIDEMIA DIABETICA.....	16
2.8 METABOLISMO DE LOS LIPIDOS Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DISLIPIDEMIA DIABETICA.....	16
2.8.1 Aumento de los Triglicéridos.....	16
2.8.2 Concentración Baja de las HDL.....	17
2.8.3 Aumento de las LDL pequeñas y densas.....	18
2.9 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	19
2.9.1 Enfermedad Cerebrovascular.....	19
2.9.2 Enfermedad Coronaria.....	19
2.9.3 Enfermedad Vascolar Periférica.....	20
2.10 MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS 2.....	20
3. JUSTIFICACION.....	21
4. OBJETIVO GENERAL.....	22
4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	22
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIONES.....	25
7. BIBLIOGRAFIA.....	26

NOTA DE ADVERTENCIA

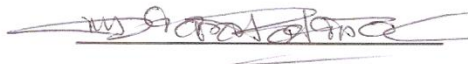
Artículo 23 de la Resolución No 13 de Julio de 1946

La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velara por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia.

**REVISION DE LOS MECANISMOS CAUSALES DE LA DISLIPIDEMIA
DIABETICA COMO FACTOR PREDISPONENTE A LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

LEIDY MARIAN ROJAS CASTRO

APROBADO



**Dra. Diana Patiño Cuervo, Bact.
DIRECTORA**



**Dr. Hugo Diez Ortega, Bact,M.Sc.
JURADO**

**REVISION DE LOS MECANISMOS CAUSALES DE LA DISLIPIDEMIA
DIABETICA COMO FACTOR PREDISPONENTE A LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

LEIDY MARIAN ROJAS CASTRO

APROBADO

**Dra. Ingrid Schuler, Biol. PhD
DECANA ACADEMICA**

**Dra. Luz Amparo Maldonado, M.Ed.
DIRECTORA DE CARRERA**

RESUMEN

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. Los rasgos característicos de la dislipidemia diabética son: una concentración de triglicéridos en plasma de alta, baja concentración de colesterol HDL y aumento de la concentración de LDL pequeñas y densas. Los cambios lipídicos asociados con la diabetes mellitus se atribuyen al aumento del flujo de ácidos grasos libres secundaria a la resistencia a la insulina. La prevalencia de la hipercolesterolemia no se incrementa en pacientes con diabetes mellitus, pero la mortalidad por enfermedad coronaria aumenta de forma exponencial en función de los niveles de colesterol sérico.

1. INTRODUCCION

La dislipidemia diabética es uno de los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV). La prevalencia de diabetes, sobre todo en la tipo 2 (nueve veces más frecuente que la diabetes tipo 1) está en aumento en todo el mundo, preferentemente en los países desarrollados, adquiriendo tintes pandémicos, debido en gran parte al estilo de vida de la sociedad moderna y al envejecimiento de la población.

En la diabetes tipo 2 existe un patrón típico de alteraciones cuantitativas de los lípidos plasmáticos, consistente en un aumento de la concentración de TG y en un descenso de la concentración de c-HDL y aumento en la concentración de LDL pequeñas y densas.

También hay importantes modificaciones cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas, de gran importancia porque causan alteraciones funcionales de las mismas. Estas alteraciones cualitativas son debidas a la insulinoresistencia. Así, las VLDL son más ricas en colesterol y triglicéridos, con lo que se hacen más grandes, menos densas y resultan más difíciles de ser catabolizadas por la LPL y por los receptores hepáticos; esto condiciona un aumento del tiempo de permanencia en sangre y, por consiguiente, un mayor riesgo de pancreatitis y aterosclerosis.

Las LDL son más ricas en triglicéridos y más pobres en colesterol, con lo que se vuelven más pequeñas y densas, tras su paso por el hígado y sufrir la acción de la lipasa hepática. El tamaño de las LDL es dependiente de la concentración de triglicéridos. En los diabéticos tipo 2 se encuentran estas LDL pequeñas y densas incluso con concentraciones normales de triglicéridos. Tras un control intenso de la glicemia, la composición de las LDL se normaliza. Las LDL pequeñas y densas son fácilmente oxidables y tienen

una gran capacidad aterógena, incluso aunque la concentración plasmática de c-LDL sea normal.

Las HDL, por su parte, son más ricas en TG y más pobres en colesterol. Se caracterizan porque tienen una menor capacidad de eliminación de colesterol de la placa ateromatosa.

El aumento de TG, el descenso del c-HDL y la presencia de LDL pequeñas y densas (con concentraciones plasmáticas de c-LDL normales o sólo ligeramente altas) son la tríada típica que define la llamada *dislipemia diabética*, aunque por extensión a cualquier alteración de los lípidos plasmáticos relacionada con la diabetes se le denomina así.

2. MARCO TEORICO

2.1 DISLIPIDEMIA

Las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos en los niveles de lípidos en sangre caracterizados por un aumento de colesterol o incrementos de las concentraciones de triglicéridos (TG). Son entidades frecuentes en la práctica médica, que acompañan a diversas alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la gota, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico (SM) así como el empleo de algunos fármacos.

Las dislipidemias aumentan el riesgo de aterosclerosis porque favorecen el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas.

Las dislipidemias, por su elevada prevalencia, aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad convirtiéndose en un problema de salud en el mundo y en nuestro país por las graves consecuencias que provoca en los pacientes afectados. (SOCA, 2009)

2.2 METABOLISMO DE LÍPIDOS

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas constituidas por un único núcleo hidrofóbico que contiene los triglicéridos y el colesterol esterificado y apolipoproteínas en la superficie. Las lipoproteínas muestran alguna similitud con la membrana plasmática que consiste en una capa de fosfolípidos de superficie y un núcleo de los lípidos no polares. ApoA-I y ApoB son las principales apolipoproteínas asociadas a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL), respectivamente. Esta partícula se forma en el hígado como VLDL y contiene triglicéridos, ApoE y ApoB. La VLDL es excretada por el hígado, a continuación, se transforma en LDL después poco a poco perdiendo su contenido de triglicéridos. La LDL es absorbida por el hígado y los tejidos periféricos a través de receptor de LDL. En contraste, La lipoproteína HDL responsable del transporte inverso de

colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado es el que tiene la densidad más alta y la más rica en proteínas y fosfolípidos. Esta lipoproteína HDL, participa en la recolección de otras lipoproteínas de membranas celulares y esterificación del colesterol por la lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT). (HERRMANN, 2009)

2.3 COLESTEROL

El colesterol del organismo tiene dos orígenes: endógeno y exógeno, procedente de la dieta. El colesterol se absorbe en el intestino gracias a los ácidos biliares y a los fosfolípidos que son vertidos desde el hígado. La cantidad absorbida es muy variable y está controlada por la familia de transportadores ABC, los ácidos biliares y por otros factores. En cuanto a la síntesis endógena, el hígado contribuye aproximadamente en un 20% a la síntesis en todo el organismo. Esta síntesis se produce a partir de acetil-CoA, en una ruta metabólica en la que la enzima limitante es la Hidroximetil Gutaril CoA reductosa (HMG-CoA reductasa). Esta y otras enzimas implicadas directamente en esta vía están reguladas negativamente por los niveles plasmáticos de colesterol y otros esteroides. El equilibrio entre los compartimentos hepáticos de colesterol (libre y esterificado) es clave para la regulación de los niveles de colesterol en sangre. Dicho equilibrio se mantiene gracias a dos enzimas: la acilcoenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) y la colesterol ester hidrolasa (CEH). Cuando los niveles de colesterol en el hepatocito se elevan, la célula debe activar los procesos fisiológicos pertinentes para evitar la toxicidad que el colesterol libre provoca. Otro aspecto importante del metabolismo del colesterol es la síntesis de ácidos biliares. Éstos son sintetizados en el hígado y reciclados gracias a circulación enterohepática. Se trata de un proceso complejo cuya función es transportar los ácidos biliares desde el intestino delgado a la circulación portal, de ésta al hepatocito, de ahí a bilis y finalmente desde la vesícula biliar de nuevo al intestino. (WANG, 2007)

2.4 TRANSPORTE DEL COLESTEROL

Los lípidos neutros mayoritarios (triglicéridos y ésteres de colesterol) son insolubles en el medio acuoso y deben estar cubiertos por moléculas anfipáticas (hidrofílicas e hidrofóbicas) para poder ser transportados en la

sangre. Estas moléculas se denominan lipoproteínas, que son agregados esféricos que contienen proteínas (llamadas *apoproteínas*), colesterol libre y fosfolípidos alrededor del núcleo, donde se alojan las sustancias hidrofóbicas (ésteres de colesterol, triglicéridos), manera en que transportan los lípidos en sangre. Basándose en la separación por gradiente de densidad, las lipoproteínas se clasifican en cinco tipos:

1. Quilomicrones (QM)
2. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *Very low density lipoprotein*)
3. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *Intermediate density lipoprotein*)
4. Lipoproteínas de baja densidad (LDL, *Low density Lipoprotein*)
5. Lipoproteínas de alta densidad (HDL, *High density lipoprotein*)

Las apoproteínas actúan como componentes de superficie de la partícula, como enzimas clave del metabolismo lipídico en sangre, o como ligandos de receptores de membrana que promueven la unión y la captación de lipoproteínas. La composición en apoproteínas es característica de cada una de ellas. Como ya se ha descrito anteriormente, el colesterol, así como los demás componentes lipídicos de la dieta, es absorbido por los enterocitos en el intestino delgado. Una vez dentro de los enterocitos, el colesterol es esterificado por la enzima ACAT y es incorporado, junto a los triglicéridos procedentes también de la dieta, a los QM. (OHASHI, 2005)

CLASIFICACIÓN DE LAS APOPROTEÍNAS

Apoproteína – MW (Da)	Asociación con lipoproteínas	Funciones y comentarios
ApoA-I – 29.016	Quilomicrones, HDL	Proteína principal del HDL, activa a la lecitina: colesterol aciltransferasa, LCAT
ApoA-II – 17.400	Quilomicrones, HDL	Principalmente en HDL, incrementa la actividad de la lipasa hepática
ApoA-II – 46.400	Quilomicrones, HDL	Presente en lipoproteínas ricas en triglicéridos
ApoB-48 – 241.000	Quilomicrones	Exclusivamente en quilomicrones,

		derivada del gen apoB-100 por edición del RNA en el epitelio intestinal; no tiene el dominio de unión del receptor del LDL de la apoB-100
ApoB-100 – 513.000	VLDL, IDL, y LDL	Proteína principal del LDL, se une al receptor del LDL; una de las proteínas más grandes en humanos
ApoC-I – 7.600	Quilomicrones, VLDL, IDL, y HDL	Puede también activar a la LCAT
ApoC-II – 8.916	Quilomicrones, VLDL, IDL, y HDL	Activar a la lipoproteín lipasa
ApoC-III – 8.750	Quilomicrones, VLDL, IDL, y HDL	Inhibe a la lipoproteín lipasa
ApoD, 33.000	HDL	Asociada estrechamente con LCAT
ApoE – 34.000 (al menos 3 alelos [E2, E3, E4]) cada uno de los cuales tiene varias isoformas	Remanentes de quilomicrones, VLDL, IDL, y HDL	Se une al receptor del LDL, la amplificación del alelo apoE _{ε4} se asocia con la instauración tardía de la enfermedad de Alzheimer
ApoH – 50.000 (también conocida como β-2-glicoproteína I)	quilomicrones	Metabolismo de triglicéridos

TABLA 1. Tomado de <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/spanish-index.html>

2.4.1 Quilomicrones (QM)

Los QM pasan a los canales linfáticos y después a la circulación sanguínea por la vena subclavia. Dichas lipoproteínas van descargando sus triglicéridos principalmente en el tejido adiposo (donde se almacenan como reserva) y en los músculos (aportándoles energía), debido a la presencia en el endotelio de los capilares que irrigan estos tejidos, sitios de síntesis de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) que hidroliza los triglicéridos, lo que permite la entrada de los ácidos grasos resultantes al interior de dichos tejidos.

La acción de la LPL sobre los QM produce un descenso del orden del 80% al 90% en su contenido en triglicéridos. Como consecuencia de esta descarga, la superficie de la lipoproteína cambia su conformación y se acompaña de la transferencia de la mayor parte de las apoproteínas A y C a las HDL mediante la proteína de transferencia de los fosfolípidos (PLTP, *phospholipid transfer protein*). De esta manera, los QM se transforman en otros remanentes, que tienen menor tamaño y mayor densidad y están proporcionalmente más enriquecidos en colesterol y ApoE. Esta configuración les permite ser reconocidos por receptores hepáticos específicos de las ApoE, denominados proteínas relacionadas con el receptor de las LDL (LRP, *LDL receptor-related protein*) y ser internalizados y degradados. (OHASHI, 2005)

2.4.2 Lipoproteínas de muy Baja Densidad (VLDL)

Las VLDL se metabolizan en dos etapas que implican su transformación en IDL, las cuales a continuación se convierten en LDL. Estas transformaciones conllevan una serie de cambios semejantes a los que sufrían los QM. La LPL hidroliza los triglicéridos de las VLDL, hace que los ácidos grasos y el glicerol estén disponibles para los tejidos y transforman las VLDL en IDL, de menor tamaño y mayor densidad y más enriquecidas proporcionalmente en ésteres de colesterol y ApoE. (OHASHI, 2005)

2.4.3 Lipoproteínas de Densidad Intermedia (IDL)

Las IDL pueden seguir diferentes caminos. Una proporción es captada del plasma, probablemente por los receptores para las LDL o también por los receptores LRP, presentes ambos en el hígado. Otra es transformada en LDL mediante un proceso dependiente de la actividad de la LPL, que requiere la hidrólisis del exceso de triglicéridos y fosfolípidos, y de la transferencia del exceso de apoproteínas a las HDL mediante la PLTP.

2.4.4 Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)

Las LDL son de menor tamaño y mayor densidad que las VLDL, contienen una única apoproteína, la ApoB100, y la fracción lipídica más abundante es

el colesterol esterificado. Dado que las LDL transportan dos terceras partes del colesterol circulante en el plasma, estas partículas son las principales proveedoras de colesterol al hígado y a los demás tejidos del organismo y por ende las más aterogénicas.

La captación de las LDL ocurre gracias a la endocitosis mediada por un receptor específico de ApoB100 y ApoE (receptor para las LDL [RLDL]). Los macrófagos, además del RLDL, disponen de otro receptor conocido con el nombre de receptor “*scavenger*” o receptor de las LDL acetiladas (SRA, *scavenger receptor class A*), que capta las partículas LDL modificadas por acetilación u oxidación. (OHASHI, 2005)

2.4.5 Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)

Las HDL son las lipoproteínas de menor tamaño y mayor densidad. Constituyen una clase heterogénea, ya que existen distintas subfracciones que difieren en su composición y metabolismo:

1. HDL nacientes o pobres en lípidos (pre- β -HDL)
2. HDL2
3. HDL3

Las HDL nacientes se producen en el hígado y en la mucosa intestinal o pueden ser producto de la degradación de otras partículas como VLDL y QM durante la hidrólisis de triglicéridos que se producen mediante la LPL. También pueden generarse debido a la interconversión de las HDL maduras (HDL2 y HDL3), mediante la CETP, PLTP y LH (lipasa hepática). Estas partículas pobres en lípidos captan colesterol libre y fosfolípidos desde células hepáticas y extrahepáticas, así como de lipoproteínas que contienen ApoB.

Las HDL nacientes se convierten en HDL esféricas gracias a la acción de la lecitina-colesterol acetiltransferasa (LCAT, *lecithin:cholesterol acyltransferase*), que esterifica el colesterol adquirido y éste se mueve al centro de la molécula, al perder hidrofiliadad. El producto inicial de esta lipidación es la HDL3, que, mediante la esterificación del colesterol, la fusión con otras HDL3 y la captación de remanentes de la superficie de las lipoproteínas ricas en triglicéridos mediante la PLTP, se convierte en partículas de mayor tamaño, las HDL2. Estas HDL2 pueden convertirse en HDL3 al hidrolizarse sus triglicéridos y fosfolípidos mediante la LH, presente

en el endotelio hepático y la lipasa endotelio de diferentes tejidos. (ECKARDSTEIN, 2001)

2.5 TRANSPORTE INVERSO DE LAS HDL

Se define como la extracción de colesterol de tejidos extrahepáticos y su movilización hacia el hígado para ser metabolizado y excretado a nivel intestinal por acción de los ácidos biliares. Las HDL tienen un papel central en la remoción del colesterol de las lesiones ateroscleróticas y en su transporte hasta el hígado para su metabolismo y final excreción intestinal para su eliminación junto con las heces.

La principal proteína de las HDL es la (ApoA-I), encargada del destino de las HDL. La ApoA-I constituye más del 70% del contenido proteínico del total de partículas de HDL; de aquí que la concentración plasmática de ApoA-I, en condiciones normales (sin intervención farmacológica), se correlaciona estrechamente con la concentración plasmática de HDL. La apoA-II es la segunda apolipoproteína más abundante en las HDL, pero su misión todavía no ha sido bien definida. (BADIMÓN, 2010)

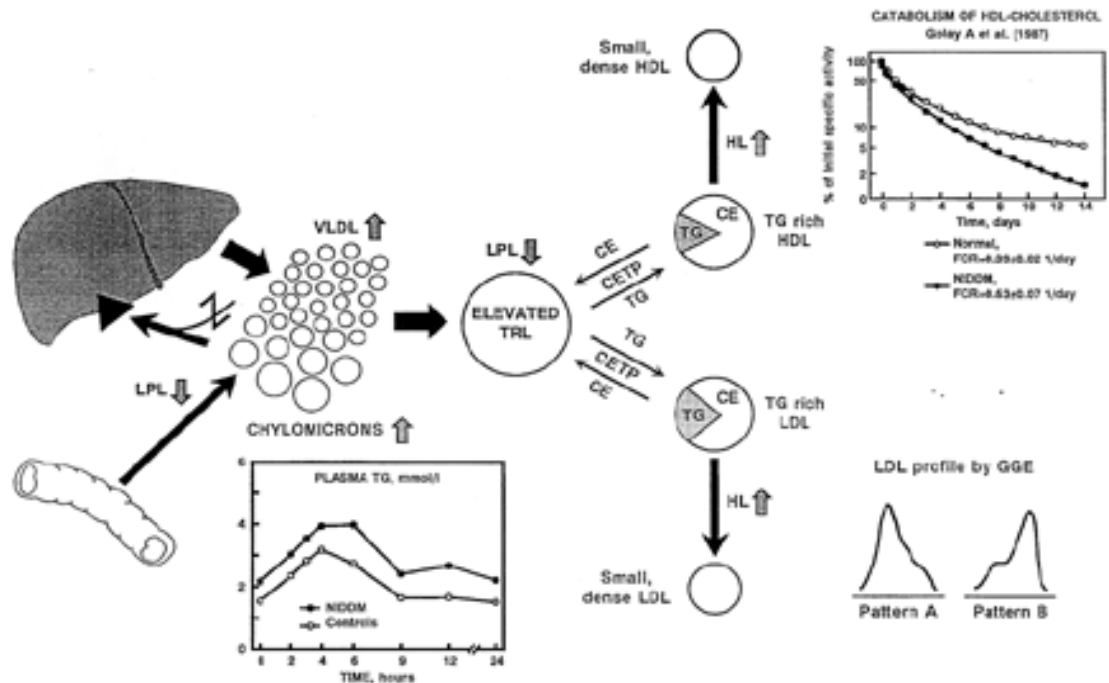


FIGURA 1. Transporte de los lípidos. Tomado de Malmström, 1999

2.6 DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es el trastorno endocrinológico más frecuente que se encuentra en la práctica clínica. Puede definirse como un síndrome caracterizado por una concentración plasmática de glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dl debido a una falta absoluta o relativa de insulina esta ultima por el desarrollo de una resistencia a la insulina.

La diabetes mellitus primaria se clasifica generalmente en diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. (GAW, 2001)

2.6.1 Diabetes Mellitus Tipo 1:

La diabetes mellitus de tipo 1 supone aproximadamente el 15% de todos los diabéticos. Puede presentarse a cualquier edad, pero es mucho más frecuente en personas jóvenes, con una incidencia máxima entre los 9 y los 14 años de edad. La falta absoluta de insulina es consecuencia de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas productoras de insulina. Puede existir un factor ambiental desencadenante como una infección vírica. La presencia en el plasma de anticuerpos frente a las células insulares predice la futura aparición de diabetes. Tipo de Auto-anticuerpos dirigidos contra tejidos como los islotes de Langerhans denominados IA₂ o ICA, los cuales son precedidos por la aparición de Auto-Anticuerpos anti-insulina denominados IAA. También se han descrito Auto-Anticuerpos anti-deshidrogenasa del ácido glutamínico denominado GAD. (GAW, 2001)

2.6.2 Diabetes Mellitus Tipo 2:

Caracterizada por insulinoresistencia y deficiencia relativa de insulina. Es un grupo heterogéneo de pacientes, la mayoría obesos y/o con distribución de grasa predominantemente abdominal, con fuerte predisposición genética no bien definida (multigénica). Con niveles de insulina plasmática normal o elevada, sin tendencia a la acidosis, responden a dieta e hipoglicemiantes orales, aunque muchos con el tiempo requieren de insulina para su control. (GAW, 2001)

2.7 DISLIPIDEMIA DIABETICA

La dislipidemia diabética es una agrupación compleja de anomalías lipídicas y lipoproteicas potencialmente aterogénicas, que presenta cambios tanto cuantitativos como cualitativos. Sus principales alteraciones (denominada la triada de la dislipidemia diabética) son los siguientes: 1. Aumento de los triglicéridos plasmáticos, 2. Concentración baja de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), 3. Predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, y lipemia posprandial excesiva. Tal como se ha demostrado recientemente, que las alteraciones del metabolismo lipídico no son cambios aislados sino que están estrechamente relacionadas entre sí. (TASKINEN, 2003)

2.8 METABOLISMO DE LOS LIPIDOS Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DISLIPIDEMIA DIABETICA

2.8.1 Aumento de los Triglicéridos:

El metabolismo de los lipidos en la diabetes especialmente la tipo 2 es influenciado por una serie de factores entre los que se encuentran el grado de control de la glicemia y la presencia de resistencia a la insulina como elementos más destacados. La resistencia a la insulina es la base de los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia diabética, y está estrechamente relacionada con la hipertrigliceridemia y la lipemia posprandial. Puede observarse una hipertrigliceridemia en un 30-60% de los pacientes con diabetes tipo 2, y esta alteración se da con frecuencia en el estado prediabético, precediendo en el tiempo a la aparición de la hiperglicemia crónica.

Una importante consecuencia de la resistencia a la insulina, respecto al metabolismo lipídico, es la pérdida del efecto supresor de la insulina sobre la movilización de la grasa del tejido adiposo. Como consecuencia de ello se produce un aumento del flujo de ácidos grasos libres (AGL) debido a la reducción de la supresión de la lipólisis. La falta de supresión de los AGL en el período posprandial, como consecuencia de la disminución de actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), y el aumento de los AGL plasmáticos, a causa de un aumento de la lipólisis en los adipocitos, son mecanismos clave que subyacen en el aumento de secreción hepática de triglicéridos (TG) de lipoproteínas de muy baja densidad (TG-VLDL).

En los individuos normales, la insulina inhibe el ensamblaje y la secreción de las partículas VLDL, a través de un aumento de la degradación de la apolipoproteína B (ApoB) y una disminución de la expresión de la proteína de transferencia microsómica (MTP) en los hepatocitos. Como consecuencia de ello, la insulina inhibe la secreción hepática de TG-VLDL y de ApoB-100.

En la diabetes tipo 2 y otros estados de resistencia a la insulina, se produce en el hígado un aumento de expresión de MTP junto con un aumento de la biodisponibilidad de lípidos (es decir, del flujo de AGL), y ello conduce a una sobreproducción de TG-VLDL y de VLDL-ApoB. En este contexto, la sobreproducción de VLDL hepática corresponde principalmente a partículas VLDL grandes y flotantes, que son una característica predominante de la dislipidemia diabética. De hecho, la mayor parte del aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) que se observa en la dislipidemia diabética se debe a partículas VLDL. Además, el hecho de que la insulina no logre inhibir la liberación de VLDL en la fase posprandial puede saturar las vías lipolíticas y contribuye a producir la lipemia posprandial. (ADIELS, 2005. CARMENA, 2008)

2.8.2 Concentración Baja de las HDL:

Hay varias razones de peso para que se produzca la reducción de las HDL en la dislipidemia diabética y se acompañan de una desviación hacia un tamaño de las partículas más pequeñas. El aumento de los triglicéridos plasmáticos presenta un intercambio de lípidos centrales entre las partículas TRL y las HDL. Se produce un aumento de la transferencia de colesterol esterificado a las TRL, facilitado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), y de la transferencia de triglicéridos a las partículas HDL, con lo que se produce un enriquecimiento de triglicéridos en estas últimas. Los triglicéridos de las HDL son un sustrato adecuado para la lipasa hepática, y la hidrólisis produce unas partículas HDL más pequeñas y ApoA-I libre que son excretadas por los riñones. El catabolismo de las HDL pequeñas es más rápido que el de las HDL normal, y ello da lugar a una reducción de la cantidad de partículas HDL circulantes. Así pues, en la patogenia de la reducción de las HDL desempeñan un papel básico tanto el enriquecimiento de las HDL en triglicéridos como el aumento de la actividad de lipasa hepática, que da lugar a un aumento de la rapidez de eliminación de las partículas HDL y una reducción de éstas.

El efecto protector de las HDL se atribuye principalmente a su papel en la inversión del transporte del colesterol, pero es posible que intervengan también en ello otras propiedades de las HDL (antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas, etc.). Cabe concluir que las alteraciones de las HDL observadas en la dislipidemia diabética (menor tamaño y concentraciones más bajas) contribuyen a producir el aumento de riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2. (CARMENA, 2008)

2.8.3 Aumento de las LDL pequeñas y densas:

Las partículas de LDL pequeñas y densas (fenotipo B) son una característica prominente de la dislipidemia diabética y el número de estas partículas aterogénicas está aumentado.

Se ha confirmado repetidas veces que la concentración de triglicéridos plasmáticos es el factor determinante más importante del tamaño de las LDL. Por otra parte, el tamaño de las LDL disminuye de manera escalonada con la progresión de la tolerancia normal a la glucosa a la intolerancia a la glucosa y a la diabetes manifiesta, y el descenso es mayor en las mujeres que en los varones.

Según estudios realizados, indican que los triglicéridos de VLDL son el principal predictor del tamaño de las LDL en los individuos con diabetes tipo 2, y los datos cinéticos indican que las VLDL son los precursores de las partículas de LDL pequeñas y densas. De hecho, el largo tiempo de permanencia de las VLDL en el plasma, debido a la reducción de la lipólisis, es un requisito previo para la formación de LDL pequeñas y densas, puesto que favorece el exceso de intercambio lipídico de TG y ésteres de colesterol entre TRL y LDL. Cuando las LDL han sufrido una depleción de ésteres de colesterol y un enriquecimiento en TG, el aumento de la acción de la lipasa hepática da lugar a la formación de la subclase de partículas pequeñas y densas. Dado que cada partícula de LDL contiene una molécula de ApoB-100, el número de LDL pequeñas y densas está aumentado y, de igual modo, la concentración de ApoB-100 aumenta en relación directa con ello. En consecuencia, las concentraciones de ApoB son un marcador del número de partículas aterogénicas y la hipertrigliceridemia con hiper-ApoB100 es una característica bien conocida de la dislipidemia diabética y otros estados de resistencia a la insulina. (TASKINEN, 2003)

2.9 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular comprende diferentes patologías que afectan al corazón y al sistema circulatorio, incluye la enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica.

2.9.1 Enfermedad Cerebrovascular

Es la lesión neurológica aguda que se produce como consecuencia de los procesos patológicos que afectan a los vasos sanguíneos del cerebro. Según su naturaleza, la enfermedad vascular cerebral se puede presentar como isquemia o como hemorragia, con una proporción en torno al 85% y 15% respectivamente.

La isquemia se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Según la duración del proceso isquémico focal se presentará como accidente isquémico transitorio (AIT) o como infarto cerebral, en función de que el déficit isquémico revierta o no antes de 24 horas. La hemorragia es la presencia de sangre, bien en el parénquima o en el interior de los ventrículos cerebrales (hemorragia cerebral), bien en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea). (DIEZ, 2001)

2.9.2 Enfermedad Coronaria

Es la primera causa de muerte y de discapacidad en los países desarrollados y el infarto agudo del miocardio (IAM) es su expresión más frecuente. Este ocurre generalmente por un descenso brusco del flujo sanguíneo coronario secundario a la oclusión trombótica de una arteria coronaria previamente estenosada por aterosclerosis. La progresión de la lesión aterosclerótica en el lugar de formación del trombo se produce por un proceso complejo en relación con el daño vascular.

En la mayoría de los casos el infarto tiene lugar cuando se produce fisura, ruptura o ulceración de la placa aterosclerótica. El hombre es afectado con más frecuencia que la mujer (4:1); antes de los 40 años esta proporción es (8:1), y a partir de los 70 años es (2:1). En el hombre el pico de incidencia de manifestaciones clínicas está entre los 50 años y los 60 años y en la mujer entre los 60 años y los 70 años. (ORTEGA, 2001)

2.9.3 Enfermedad Vascular Periférica

Es la restricción del flujo sanguíneo en las arterias de las piernas. Cuando las arterias se estrechan a causa de la acumulación de colesterol y otros materiales en las paredes de las arterias, la sangre rica en oxígeno que fluye por las arterias no puede llegar a las piernas y a los pies.

La presencia de enfermedad vascular periférica puede ser una indicación de una enfermedad vascular más extendida en el cuerpo, que puede afectar el cerebro, causando accidentes cerebro vascular, o el corazón, causando un ataque cardíaco. (VILLA, 2002)

2.10 MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS 2

La cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca y, en menor medida, otras formas de arteriosclerosis: periférica, renal, etc. son las manifestaciones cardiovasculares de mayor importancia en la DM2. Puede considerarse que todas las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes y graves en el paciente diabético que ve recortada su esperanza y su calidad de vida funcionalmente activa, cuando no se realiza una prevención adecuada. La arteriosclerosis del diabético tiene algunos rasgos generales característico independientemente del territorio vascular afectado. Mientras que en la población general las causas cardiovasculares suponen en torno al 40% de las causas de fallecimiento, en los pacientes diabéticos asciende al 80% del total. Debe recalarse que antes de aparecer diabetes, la enfermedad es precedida por largos períodos asintomáticos prediabéticos con hiperglucemia sólo postprandial y/o glucemias basales en rango no diabético. En estos períodos donde ya está presente la resistencia a la insulina RI empiezan a desarrollarse las complicaciones macrovasculares. (BOSCH, 2002)

3. JUSTIFICACION

La dislipidemia diabética es un factor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Las principales características de la dislipidemia diabética consisten en la elevación de los niveles sanguíneos de los triglicéridos, reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, a lo que se denomina la “tríada de la dislipidemia diabética”. Adicionalmente se ha encontrado que la dislipidemia diabética está implicada en las causas de la enfermedad cardiovascular.

Según estudios hechos a nivel mundial se ha demostrado que actualmente existen más de 150 millones de personas con diabetes y se estima que esta cifra se duplicará dentro los próximos 20 años. Los países desarrollados están soportando la mayor parte de la carga y, para 2025, un tercio de todas las personas con diabetes serán de estos países. En nuestro país no está muy lejos de esta situación puesto que 7% a 10% de la población adulta padece la enfermedad (*alrededor de 1.5 millones de personas*).

Estudios epidemiológicos han demostrado que la dislipidemia y la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad cardiovascular, siendo esta uno de los principales problemas de salud y causante de muerte a nivel mundial. Por tal motivo es de gran importancia dar a conocer los mecanismos de la dislipidemia diabética para que sea de gran aporte en estudios futuros relacionados con enfermedad cardiovascular.

4. OBJETIVO GENERAL

- Hacer una revisión de la literatura científica actualizada sobre los mecanismos que llevan al desarrollo de dislipidemia diabética como un factor predisponente a la enfermedad cardiovascular.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer el efecto de la dislipidemia diabética en la enfermedad cardiovascular.
- Revisar el estado del arte de la dislipidemia diabética a nivel mundial.

5. DISCUSION

En los últimos años la dislipidemia diabética ha sido relacionada como un factor predisponente a la enfermedad cardiovascular. También se ha encontrado que las alteraciones lipídicas están comprometidas en la resistencia a la insulina, es por esto que las personas que presenta esta resistencia desencadenan tres mecanismos denominados triada de la dislipidemia diabética. Esta triada consiste en: Aumento de los triglicéridos plasmáticos, Concentración baja de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y Predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas.

En diversas investigaciones han demostrado que la elevación de las LRT, es una característica inherente de la dislipidemia diabética. Los mecanismos subyacentes a la tolerancia a las grasas en los pacientes con diabetes de Tipo 2 no se comprenden en su totalidad. Una producción aumentada de VLDL, la competencia entre los quilomicrones y las partículas VLDL por los mecanismos de eliminación comunes: primero, la hidrólisis por la LPL y segundo la captación por los receptores hepáticos, pueden contribuir a que el tiempo de permanencia de las LRT en la circulación sea prolongado. Como los quilomicrones constituyen un substrato predominante de la LPL en comparación con las VLDL, se produce una acumulación de partículas VLDL que satura la vía lipolítica. Cada vez se dispone de más datos que indican que las LRT posprandiales incluyen partículas que contienen ApoB48 y ApoB100. En el caso de una eliminación disminuida de las LRT existen mecanismos alternativos como la lipólisis subóptima, resultado de una actividad reducida de la LPL, o el deterioro de la interacción de la LPL con las LRT y los proteoglicanos debido a la elevación de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes. Estos procesos estarían exagerados en los estados en que la producción de VLDL aumenta, tal como ocurre en la diabetes de Tipo 2.

Además de la elevación de los triglicéridos plasmáticos, la característica más destacada de la dislipidemia diabética es la reducción de la concentración del HDL colesterol. En la mayoría de los estudios, la concentración del HDL2

colesterol se redujo más que la del HDL3 colesterol en los pacientes con diabetes de Tipo 2. Parece que existe una simetría de los mecanismos que reducen el HDL colesterol para formar las LDL densas y pequeñas. El largo tiempo de permanencia de las LRT en la circulación también da lugar a un aumento del intercambio de los lípidos del núcleo con las partículas LRT y HDL. Este proceso da lugar a la formación de partículas HDL ricas en triglicéridos en analogía con el enriquecimiento en triglicéridos de las partículas LDL. Una actividad de lipasa hepática alta potencia la hidrólisis de los triglicéridos del núcleo de las HDL y la disociación de las Apo A-I de las partículas HDL. De este modo, la tasa catabólica de las HDL se potencia y da lugar a una disminución de los niveles de HDL.

Las concentraciones de colesterol LDL en pacientes con diabetes de Tipo 2 son similares o incluso inferiores a lo normal en comparación con los sujetos no diabéticos. A pesar de esto, los pacientes con diabetes de Tipo 2 presentan una composición anómala de partículas LDL y unas preponderancias de LDL densas y pequeñas. En los triglicéridos se aprecia un aumento de partículas LDL y el cociente entre éster de colesterol y colesterol libre de las partículas está aumentado. El largo tiempo de permanencia de las LRT en la circulación permite un aumento del intercambio de los lípidos del núcleo (triglicéridos y ésteres del colesterol) entre las LRT y las partículas LDL. Este proceso está mediado por la proteína de transferencia del éster de colesterol (PTEC). Estas partículas LDL ricas en triglicéridos constituyen un substrato preferente para la lipasa hepática, cuyos niveles aparecen comúnmente aumentados en la diabetes de Tipo 2. El resultado final de esta secuencia de acontecimientos es la formación de partículas LDL densas y pequeñas.

6. CONCLUSIONES

- Se pudo conocer a fondo los tres mecanismos de la dislipidemia diabética que consiste en el aumento de los triglicéridos, disminución de las HDL y aumento de LDL pequeñas y densas causantes de la enfermedad cardiovascular.
- La dislipemia se considera como el 2º factor más importante de riesgo cardiovascular en el paciente diabético definida por la presencia de hipertrigliceridemia, aumento de VLDL, disminución de HDL y aumento de LDL con elevación en el territorio circulatorio de partículas (LDL pequeñas y densas).

7. BIBLIOGRAFIA

- Adiels M, Boren J, Caslake Mj, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, Et Al. Overproduction Of Vldl1 Driven By Hyperglycemia Is A Dominant Feature Of Diabetic Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1697-1703.
- Badimón Juan José, Borja Ibáñez. Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 323-333.
- Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardio.* 2002; 55: 525-527.
- Carmena Rafael. Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008; 8:19C-26C.
- Díez Tejedor E, Del Brutto O, Alvarez Sabín Jose. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Acta Neurol Colomb.* 2001; 17: 335-346.
- Eckardstein Arnold Von, Nofer Jerzy-Roch, Assmann Gerd. High Density Lipoproteins And Arteriosclerosis: Role Of Cholesterol Efflux And Reverse Cholesterol Transport. *American Heart Association.* 2001; 21: 13-27.
- Gaw Allan, Cowan Robert A, O'Reilly Denis J. Bioquímica clínica. 2º edición. Editorial Harcourt. 2001. Pag. 56-57. Madrid España.
- Lowensteina Charles J., Cameron Scott J. High-Density Lipoprotein Metabolism And Endothelial Function. *Endocrinology, Diabetes & Obesity.* 2010; 17: 166–170.

- Malmström R., Packard C. J, Caslake M., Taskinen M. R. Fisiopatología De La Dislipidemia Diabética: Nuevas Ideas. *Cardiovascular Risk Factors*. 1999; 8: 311-315.
- **King Michael W.**
<http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/spanish-index.html>.
Fecha de actualización Agosto de 2010.
- Ohashi R., H. Mu, X. Wang, Q. Yao. Reverse Cholesterol Transport And Cholesterol Efflux In Atherosclerosis. *Q J Med*. 2005; 98: 845–856.
- Ortega González Lilia M, Fernández Camejo Josefina, Durán Torres Gilberto. Enfermedad coronaria aguda: consideraciones diagnósticas y terapéuticas actuales. *Resumed*. 2001; 14: 162-175.
- Soca Pedro Enrique Miguel. Dislipidemias. *ACIMED*. 2009; 20: 265-273.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Rev Diabetologia*. 2003; 46: 733-749.
- Wang David Q.-H. Regulation Of Intestinal Cholesterol Absorption. *Annu. Rev. Physiol*. 2007; 69: 221–248.
- Villa Estébanez Rueben, Rodrigo Pandas Jose Angel. Enfermedad Vascular Periferica. *Rev casos clínicos*. 2002; 2: 1-4.