

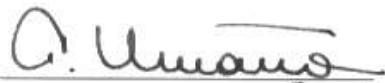
**COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y
TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO 2 CONTROLADOS Y NO
CONTROLADOS E INDIVIDUOS SANOS EN BOGOTA D.C.**

**DIANA YAMILE MORENO GARZON
MAGDA JULIANA SILVA ROJAS**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
BOGOTA D.C. 2004**

COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y
TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO 2 CONTROLADOS Y NO
CONTROLADOS E INDIVIDUOS SANOS EN BOGOTA D.C.

DIANA YAMILE MORENO GARZON
MAGDA JULIANA SILVA ROJAS



Dra. ANGELA U MAYA
Decana Académica
Facultad de Ciencias



Dra. AURA ROSA MANASCERO
Directora
Carrera de Bacteriología

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
BOGOTA D.C. 2004

**COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y
TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO 2 CONTROLADOS Y NO
CONTROLADOS E INDIVIDUOS SANOS EN BOGOTA D.C.**

**DIANA YAMILE MORENO GARZON
MAGDA JULIANA SILVA ROJAS**



Dra. MARTHA GUERRA MSc
Directora



Dra. MARTHA ALVARADO MSc
Asesora Estadística

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
BOGOTA D.C. 2004**

**COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y
TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO 2 CONTROLADOS Y NO
CONTROLADOS E INDIVIDUOS SANOS EN BOGOTA D.C.**

**DIANA YAMILE MORENO GARZON
MAGDA JULIANA SILVA ROJAS**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de
Bacteriólogo.**



**Dra. MARTHA GUERRA MSc
Directora**



**Dra. MARTHA ALVARADO MSc
Asesora Estadística**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
BOGOTA D.C. 2004**

**COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y
TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO 2 CONTROLADOS Y NO
CONTROLADOS E INDIVIDUOS SANOS EN BOGOTA D.C.**

**DIANA YAMILE MORENO GARZON
MAGDA JULIANA SILVA ROJAS**


Dra. ANA LUCÍA TORRES PhD
Jurado


Dr. NEY CALLAS MSc
Jurado

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGIA
BOGOTA D.C. 2004**

DEDICATORIA

A mi madre Aracelly Garzón de Moreno, a mi padre Humberto Moreno Vargas, a mi esposo Jhon Freddy Olaya y a mis hermanos.

Diana.

A Dios, a mi madre Alix María de Silva, a mi padre Victor Manuel Silva, a mis hermanas.

Magda

AGRADECIMIENTOS

A la doctora **MARTHA GUERRA**, directora de tesis por su valioso apoyo incondicional y su espíritu de enseñanza.

A la doctora **MARTHA ALVARADO**, asesora estadística por su colaboración y dedicación.

A la Asociación de Diabetes por su colaboración en la búsqueda de muestras.

Al laboratorio de Bioquímica Clínica por prestar sus instalaciones para el análisis de las muestras.

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23, Resolución N° 13 Julio 1946

“La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus tesis de grados.

Este velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque los trabajos de grado no contengan ataques o polémicas puramente personales, anhelo de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABLAS

LISTA DE GRAFICAS

RESUMEN

INTRODUCCION

	Pág.
1. MARCO TEORICO	1
1.1 DIABETES MELLITUS	1
1.1.1 Química de la insulina	3
1.1.2 Biosíntesis	3
1.1.3 Fosforilación	4
1.1.4 Regulación y secreción	5
1.1.5 Metabolismo	6
1.1.6 Mecanismo de acción hormonal	7
1.1.7 Efectos fisiológicos	7
1.1.8 Fases de la Diabetes	9

1.1.9 Clasificación de la Diabetes Mellitus	9
1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1	13
1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2	16
1.4 MANIFESTACIONES DE LA DIABETES	18
1.5 COMPLICACIONES	19
1.5.1 Retinopatía	20
1.5.2 Nefropatía	21
1.5.3 Neuropatía	22
1.6 DIAGNOSTICO DE LA DIABETES	22
1.7 ESTRATEGIAS ACTUALES PARA EL MANEJO DE LA DIABETES	24
1.8 PERFIL LIPIDICO	26
1.8.1 Colesterol	27
1.8.1.1 Síntesis	27
1.8.1.2 Absorción	28
1.8.1.3 Catabolismo	28
1.8.2 Triglicéridos	29
1.8.2.1 Síntesis	31
1.8.3 Lipoproteínas	31
1.8.3.1 HDL	31
1.8.3.2 IDL	31
1.8.3.3 LDL	32
1.8.3.4 VLDL	32

1.8.4 Principales clases de lipoproteínas	33
1.8.5 Principales funciones de las lipoproteínas	34
1.8.6 Concentración de lipoproteínas en el plasma	36
1.8.7 Apo A	38
1.8.8 Apo B	41
1.8.9 Apo C	42
1.8.10 Apo E	44
1.9 METABOLISMO DE LOS LIPIDOS	45
1.9.1 Metabolismo de lípidos exógenos	46
1.9.2 Metabolismo de lípidos endógenos	47
1.10 TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPIDICO EN DIABETES	49
1.10.1 Hiperlipoproteinemia	50
1.10.2 Hipertrigliceridemia	51
1.10.3 Hipercolesterolemia	51
1.11 DIABETES Y COLESTEROL EN LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD	52
2. OXIDACION, INFLAMACION Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	54
3. INDICE DE CASTELLI	59
4. RADICALES LIBRES	59
4.1 FORMACION DE RADICALES LIBRES DE OXIGENO	61
4.1.1 Fuentes fisiológicas	63
4.2 SISTEMA ANTIOXIDANTE	65
4.2.1 Antioxidantes Primarios	66

4.2.2 Antioxidantes Secundarios	66
4.2.3 Otros Antioxidantes	68
4.3 RADICALES LIBRES Y DIABETES MELLITUS	69
5. METODOLOGIA	72
6. RESULTADOS	80
7. DISCUSION	99
8. CONCLUSIONES	107
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de insulinitis en los islotes pancreáticos en pacientes con Diabetes Mellitas tipo 1.

Figura 2. Diabetes tipo 2. Defectos prerreceptor.

Figura 3. Reacciones intracitoplasmáticas conducentes a las acciones insulínicas.

Figura 4. Alteraciones estructurales del riñón en diabéticos.

Figura 5. Interpretación de la glicemia en ayunas y de la curva de tolerancia oral a la glucosa.

Figura 6. Las lipoproteínas son complejos esféricos macromoleculares.

Figura 7. Descripción de Apolipoproteínas.

Figura 8. Estructura del quilomicrón y VLDL.

Figura 9. Metabolismo de Lípidos.

Figura 10. Metabolismo de lípidos endógenos.

Figura 11. Metabolismo de lípidos en diabetes mellitus.

Figura 12. Estructura de una célula espumosa.

Figura 13. Formación de una lesión ateromatosa

Figura 14. Formación de radicales libres de oxígeno

Figura 15. Formación de radicales libres.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores individuales, promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglicéridos, HbA1c (%) y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL) en individuos sanos en Bogotá D.C.

Tabla 2. Valores individuales, promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglicéridos, HbA1c (%) y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL) en diabéticos no controlados en Bogotá D.C.

Tabla 3. Valores individuales, promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglicéridos, HbA1c (%) y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL) en diabéticos tipo 2 controlados en Bogotá D.C.

Tabla 4. Promedio (mg/dL) y desviación estándar de colesterol total, LDL-C de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá D.C.

Tabla 5. Promedio (mg/dL) y desviación estándar de triglicéridos, HDL-C y VLDL-C de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá D.C.

Tabla 6. Diabéticos tipo 2 no controlados clasificados como fenotipo IIb.

Tabla 7. Diabéticos tipo 2 no controlados clasificados como fenotipo IV.

Tabla 8. Diabéticos tipo 2 controlados clasificados como normolipémicos.

Tabla 9. Diabéticos tipo 2 controlados clasificados como fenotipo IIb.

Tabla 10. Diabéticos tipo 2 controlados clasificados como fenotipo IV.

Tabla 11. Índices de Castelli de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá D.C.

Tabla 12. Índice de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 no controlados.

Tabla 13. Índice de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 controlados.

Tabla 14. Promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos en diabéticos tipo 2 no controlados clasificados por género.

Tabla 15. Promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos en diabéticos tipo 2 controlados clasificados por género.

Tabla 16. Valores de probabilidad de la HbA1c (%) y los parámetros del perfil lipídico valorados.

Tabla 17. Diferencias significativas entre los parámetros del perfil lipídico valorados y los grupos estudiados.

LISTA DE GRAFICAS

Gráfica 1. Medias de los parámetros de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos en individuos sanos(n=20), diabéticos tipo 2 no controlados (n=20) y controlados (n=20) en Bogotá D.C.

Gráfica 2. Comportamiento de HbA1c (%) en individuos sanos(n=20), diabéticos tipo 2 no controlados (n=20) y controlados (n=20) en Bogotá D.C.

Gráfica 3. Comparación de los promedios del colesterol total y LDL-C de individuos sanos (n=20), diabéticos tipo 2 no controlados (n=20) y controlados (n=20) en Bogotá D.C.

Gráfica 4. Comparación de los promedios de HDL-C, triglicéridos y VLDL-C de individuos sanos (n=20), diabéticos tipo 2 controlados (n=20) y no controlados (n=20) en Bogotá D.C.

Gráfica 5. Índices predictivos de aterogenicidad de pacientes sanos , diabéticos tipo 2 no controlados y controlados en Bogotá D.C.

Gráfica 6. Comparación de los índices de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 no controlados en Bogotá D.C.

.
Gráfica 7. Comparación de los índices de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 controlados en Bogotá D.C.

Gráfica 8. Comparación del colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos entre hombres y mujeres diabéticos tipo 2 no controlados en Bogotá D.C.

Gráfica 9. Comparación del colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos entre hombres y mujeres diabéticos tipo 2 controlados en Bogotá D.C.

RESUMEN

El propósito de ésta investigación fue comparar algunos de los parámetros del perfil lipídico tales como colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos en individuos sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados para analizar el riesgo aterogénico y cardiovascular a través de los índices de Castelli.

Se estudiaron 60 sujetos de ambos géneros, de los cuales 20 eran diabéticos tipo 2 no controlados ($HbA1c (\%) > 7,0$), 20 diabéticos tipo 2 controlados ($HbA1c (\%) \leq 7,0$), y 20 controles (individuos sanos, $HbA1c (\%) < 7,0$). Se efectuaron mediciones de colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos encontrándose que las dislipidemias observadas en los diabéticos en estudio es independiente de las concentraciones de hemoglobina glicosilada y género. Para el análisis estadístico se realizó la prueba t student usando $P < 0.05$ y por medio de la prueba de TUKEY se detectaron diferencias significativas en todos los parámetros.

INTRODUCCION

En la actualidad, la diabetes se está convirtiendo en una verdadera epidemia ya que se estima que el 75-80% de los pacientes afectados sufre de complicaciones micro y macrovasculares tales como: aterosclerosis, neuropatía, neuropatía, cardiopatía y retinopatías. El riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 se relaciona específicamente con dos factores fundamentales: La hiperglicemia y el hiperinsulinismo. (Sahnoun, Z, 1997).

Los mecanismos lesionales directos relacionados con la hiperglicemia comprenden: activación de la vía del sorbitol, generación de proteínas glicadas (GNEP) y el estrés oxidativo. La glicooxidación de proteínas aumenta la permeabilidad capilar y esto hace que las lipoproteínas LDL modificadas lesionen el endotelio vascular, incrementen la actividad plaquetaria, disminuyen la fibrinólisis y estimulen la expresión de moléculas de adhesión o ICAM-1 (adhesión e infiltración minoritaria); por otra parte la glicooxidación de LDL genera una respuesta inmune, de manera que la formación de inmunocomplejos son captados por los macrófagos y estimulan el desarrollo de células espumosas (ricas en colesterol esterificado), favoreciendo la liberación de citocinas (nueva lesión endotelial) y factores de crecimiento que favorecen la formación de tejido conectivo y vascular y células musculares lisas. (Sabán y col, 2003)

Los mecanismos lesionales indirectos relacionados con el hiperinsulinismo pueden favorecer la aterogénesis por varios mecanismos, entre ellos:

Favorecimiento de la dislipidemia. El patrón dislipidémico más común en la diabetes mellitus tipo 2 es el aumento de triglicéridos, VLDL-C y niveles reducidos de colesterol asociado a las HDL y de las Apo A-I, pueden exhibir colesterol total aumentado por disminución de la actividad de la LPL lo que conduce a la disminución en el catabolismo de VLDL y quilomicrones. (Saavedra y col, 1999). Usualmente en estos pacientes existe sobreproducción y un catabolismo disminuido de las VDL, como también de las apo B₁₀₀; dichas alteraciones pueden, al menos en parte, explicar el proceso de riesgo coronario de estos pacientes (Lorenzatti, 2001). El descenso de las HDL también pueden explicarse por un catabolismo aumentado y la disminución de aclaración de VLDL. Aún cuando los niveles de LDL sean normales o ligeramente aumentados, por acción de la lipasa hepática (LH) las HDL y las LDL son enriquecidas con triglicéridos y convertidas en partículas pequeñas, densas y glicadas con gran aterogenicidad (Haffner, SM, 1998).

La glicooxidación de proteínas favorece la permeabilidad capilar, afecta a las lipoproteínas LDL (formación de células espumosas), HDL (alteración del transporte reverso del colesterol), células endoteliales o monolito-macrofágicas (liberación de citocinas o mitógenos), antitrombina III (acción procoagulante), colágeno parietal (rigidez vascular) y membranas eritrocíticas y plaquetarias. (Sabán, J, 1998).

La dislipidemia en el paciente diabético tipo 2 puede evidenciarse cuando los valores de glucosa están elevados (control metabólico pobre) o por el contrario tiende a mejorar con la normoglicemia. (Saavedra y col, 1999).

La presente investigación permitirá hallar una correlación de algunos parámetros del perfil lipídico en pacientes con Diabetes mellitas tipo 2 con la finalidad de contribuir a resolver los interrogantes de los numerosos problemas médicos actuales y mejorar o complementar las medidas terapéuticas aplicadas a las mismas.

1. MARCO TEORICO

1.1. Diabetes Mellitus.

La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers encontrado en 1862 en Tebas (hoy Luxor). En el papiro se recoge una sintomatología que recuerda a la diabetes y unos remedios a base de determinadas decocciones.

La antigua literatura hindú en los Vedas describe la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas de los diabéticos.

Súsruta, el padre de la medicina hindú describió la diabetes mellitus y llegó incluso a diferenciar una diabetes que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte y otras que se daba en personas de una cierta edad. (*Chacín, 1999*).

Morton en 1.686 señaló el carácter hereditario de la enfermedad y Claudio Bernard en 1848, descubre la función glucogénica del hígado. Paut Langerhans (1869), descubre los islotes pancreáticos que llevan su nombre. En 1874, Adolfo Kussmaul describe la respiración profunda, acidótica en el coma diabético. Von Mering y Minkowski, inducen diabetes experimental en animales mediante pancreatectomías. En 1921, los canadienses Frederick Banting y Charles Best, descubren la insulina y comienzan exitosamente su utilización clínica. H.C. Hagedorn produce la insulina de depósito, en 1935. Janbon y Loubatieres, descubren el poder hipoglicemiante de sulfamidas administradas por la vía oral, en 1942. (*Chacín, 1999*).

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja caracterizada principalmente por una insuficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina y por la insensibilidad o la resistencia a la acción metabólica de la insulina por parte de los tejidos diana. La insulina es liberada dentro de la vena pancreática que vacía en la vena porta, siendo el hígado el principal sitio de acción de la insulina. Esta hormona junto con el glucagón interviene principalmente en la regulación del metabolismo de los carbohidratos (*Murray, 1998*).

La diabetes se caracteriza por poliuria, polidipsia, pérdida de peso a pesar de la polifagia (incremento del apetito), hiperglucemia, glucosuria, cetosis, acidosis, que se manifiesta por un descenso del pH sanguíneo o por una disminución de la capacidad tamponadora de los tampones de la sangre, y coma. (*Ganong, 1992*).

En el mundo Occidental la prevalencia de Diabetes Mellitus se estima que oscila entre el 2 y el 6% de la población. Se estima que un 50% de los casos permanecen sin diagnosticar, por cada persona con diabetes conocida existe una con diabetes desconocida.

La prevalencia total de la DM2 se estima en un 6% de la población (90-95% de las personas con diabetes), aumentando la prevalencia de forma significativa en relación a la edad: alcanza cifras entre el 10-15% en la población mayor de 65 años, y el 20% si se considera solo a los mayores de 80 años. (*Martín y col., 2004*).

1.1.1. **Química de la insulina.**

La insulina es un polipéptido constituido por dos cadenas, A y B, enlazadas por dos puentes disulfuro intercatenarios que conectan A7 a B7 y A20 a B19. Un tercer puente disulfuro intercatenario conecta los residuos 6 y 11 de la cadena A. La ubicación de estos tres puentes disulfuro es invariable y las cadenas A y B tienen 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, en casi todas las especies. La insulina humana tiene una masa molecular de 5.734 kDa. (*Murray, 1998*).

1.1.2. **Biosíntesis.**

Anteriores estudios realizados en 1.969 por Steiner, demostraron que la insulina constituía un fragmento de una proteína precursora denominada proinsulina. Esta, tiene un peso molecular de 9000 daltons que consta de una sola cadena polipeptídica con unos 81 a 86 aminoácidos, según la especie de origen contiene ambas cadenas, A y B, de la insulina; la cadena A constituye el extremo carboxilo terminal de la cadena de la proinsulina, y la B es la del extremo amino terminal. Entre las cadenas A y B, existe la cadena de conexión C. Las cadenas A y B están separadas de la C por dos pares de aminoácidos básicos. La insulina se forma en los ribosomas primeramente en forma de proinsulina, la cual es trasladada al aparato de Golgi pasando por las cisternas del retículo endoplasmático. La proinsulina se escinde en insulina y péptido C que se empaqueta en las vesículas de Golgi, donde ambos cristalizan Zn^{++} en una disposición ordenada. Finalmente a la recepción de

ciertas señales desencadenadas por un incremento del nivel de glucosa en sangre, el contenido de dichas vesículas se libera por exocitosis a la sangre atravesando la membrana protoplasmática. (*Saltar, 1999*).

1.1.3. **Fosforilación.**

La secreción de la hormona guarda una estrecha relación con la disponibilidad de sustrato (glucosa), así como la fosforilación de la misma y la actividad metabólica de las células beta, que aumenta la producción de ATP. Esta molécula a su vez, promueve la activación de los canales iónicos de la membrana, hecho que permite la subsecuente liberación de insulina.

Ahora bien, la acción insulínica involucra múltiples pasos secuenciales posteriores a la unión de la hormona con el receptor tetramérico el denominado sustrato del receptor insulínico tipo 1 o IRS1, por la sigla inglesa Insulina Receptor Substrate. Tal cadena de eventos conduce a varios fenómenos que van desde la translocación a la membrana plasmática de transportadores de glucosa, hasta la activación de vías enzimáticas implicadas en la disposición celular de dicho azúcar.

Si la fosforilación tiene lugar sobre los residuos de treonina o de serina del receptor insulínico, lo que ocurre es una disminución de la acción insulínica, ya que se trata de un mecanismo normal de retroalimentación negativa.

Los pacientes con resistencia a la insulina (obesos), exhiben una elevada tasa de fosforilación de los residuos de serina en el receptor insulínico, junto con una fosforilación de tirosina.

Además, las células musculares y los adipositos de sujetos con resistencia a insulina, presentan un ostensible defecto en el transporte de glucosa, debido a una baja expresión y traslocación de los transportadores de glucosa como en particular aquellos pertenecientes a la subfamilia GLUT-4. Las anomalías en el funcionamiento de dichas moléculas son más evidentes en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. (*Iladiba, 1999*).

1.1.4. **Regulación y secreción.**

El páncreas humano secreta 40 a 50 unidades de insulina al día, que representa aproximadamente 15 a 20% de la hormona almacenada en la glándula. La secreción de insulina es un proceso que requiere energía en el que interviene el sistema de microtúbulos y microfilamentos en las células B de los islotes.

El regulador fisiológico más importante de la secreción de insulina es el aumento en la concentración de glucosa plasmática. El umbral de ésta concentración para la secreción es el valor de la glucosa plasmática en ayuno (80 a 100 mg/dL) y la respuesta máxima se obtiene a concentraciones de 300 a 500 mg/dL. Se proponen dos mecanismos diferentes para explicar cómo regula la glucosa la secreción de insulina. Una hipótesis sugiere que la glucosa se combina con un receptor, posiblemente localizado sobre la membrana de la célula B, que activa el mecanismo

de liberación. La segunda hipótesis indica que intervienen los metabolitos intracelulares o su velocidad de flujo a través de una vía metabólica como la derivación de la pentosa fosfato, el ciclo del ácido cítrico o la vía glucolítica. (Murray, 1998).

1.1.5. **Metabolismo.**

La insulina no tiene proteína plasmática transportadora; por lo tanto, bajo condiciones normales su vida media plasmática es menor de 3 a 5 minutos. Los principales órganos que intervienen en el metabolismo de la insulina son el hígado, los riñones y la placenta; aproximadamente el 50% de la insulina es eliminada en un solo paso a través del hígado (Lehninger, 1988).

1.1.6. **Mecanismos de acción hormonal.**

Numerosas hormonas afectan la liberación de insulina. Los agonistas alfa adrenérgicos, principalmente la adrenalina, inhiben la liberación de insulina aun cuando este proceso se haya estimulado con glucosa. Los agonistas beta adrenérgicos estimulan la liberación de la insulina, probablemente al incrementar el cAMP.

La exposición crónica a concentraciones altas de hormona del crecimiento, cortisol, lactógeno placentario, estrógenos y progestinas, también incrementan la secreción

de insulina. Por tanto, no debe sorprender que la secreción de insulina aumente notablemente durante las últimas etapas del embarazo. (*Murray, 1998*).

1.1.7. **Efectos fisiológicos.**

La insulina es la principal hormona anabólica de todos los mamíferos, sin la cual, la vida, el crecimiento y los procesos de curación no serían posibles, presenta también una acción catabólica. La insulina presenta un efecto hipoglicemiante por estimulación de la lipogénesis y oxidación de la glucosa. Aunque el hígado, el músculo y el tejido adiposo son los principales tejidos diana de la insulina, muchos otros tipos de células del organismo responden a ella.

Esta hormona promueve la actividad de la Lipoprotein Lipasa (LPL), y por tanto estimula el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y es potenciador de las concentraciones plasmáticas de HDL. (*Diaz, 1997*).

La insulina tiene efectos sobre:

1. **Metabolismo de carbohidratos:** Las acciones de la insulina sobre el transporte de la glucosa, la glucólisis y la glucogénesis ocurren en segundos o minutos, puesto que comprenden básicamente la activación o inactivación de enzimas por fosforilación. Un efecto más prolongado sobre la glucosa plasmática comprende la inhibición de la gluconeogénesis por la insulina.

2. **Metabolismo de lípidos:** La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis en el hígado y el tejido adiposo y por tanto tiene un efecto anabólico indirecto. Esto se debe en parte a la propiedad de la insulina de reducir el cAMP, pero también al hecho de que la insulina inhibe la actividad de la lipasa sensible a hormonas. En los pacientes con deficiencia de insulina, aumenta la actividad de la lipasa, con intensificación de la lipólisis e incremento de la concentración de ácidos grasos libres en plasma e hígado.

3. **Metabolismo proteínico:** La insulina estimula la captación de aminoácidos neutros en el músculo, efecto que no está ligado a la captación de glucosa o a la incorporación subsiguiente de los aminoácidos en proteínas. Se piensa que las acciones de la insulina sobre la síntesis proteínica global en el músculo esquelético, en el cardíaco y en el hígado se ejercen sobre la traducción del mRNA.

1.1.8. **Fases de la diabetes:**

1. Potencial: Predisposición genética.
2. Latente: Alteración metabólica transitoria durante el embarazo o infecciones, prueba de tolerancia a la glucosa transitoriamente patológica.
3. Subclínica: Valores de glicemia en ayunas normales con prueba de tolerancia a la glucosa patológicas.
4. Clínica: Hiperglicemia y glucosuria permanente.

5. Tardía: Alteraciones vasculares, microangiopatía, retinopatía, neuropatía.
(Guyton, 1994).

1.1.9. Clasificación de la diabetes mellitus.

I. Diabetes mellitus tipo 1

A. Diabetes mediada por procesos autoinmunes

- Está causada por un proceso autoinmune que destruye las células beta pancreática.
- Se pueden detectar autoanticuerpos en el 85-90% de los pacientes en los que se detecta hiperglucemia por primera vez.

B. Diabetes idiopática

- Forma de la enfermedad cuya causa es desconocida.

II. Diabetes Mellitus tipo 2

- Puede presentarse por una resistencia a la insulina acompañada de una deficiencia relativa en su producción pancreática.

III. **Diabetes Gestacional**

IV. **Otros tipos específicos de diabetes**

A. **Defectos genéticos de la función de la célula beta:**

1. Cromosoma 12, HNF-1 alfa (antes MODY 3)
2. Cromosoma 7, glucokinasa (antes MODY 2)
3. Cromosoma 20, HNF-4 alfa (antes MODY 1)
4. DNA mitocondrial
5. Otras

B. **Defectos genéticos en la acción de la insulina**

1. Resistencia insulínica tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall

4. Diabetes lipoatr6fica

5. Otras

C. Enfermedades del p6ncreas exocrino:

1. Pancreatitis

2. Traumatismo/pancreatectomía

3. Neoplasia

4. Fibrosis quística

5. Hemocromatosis

6. Pancreatopatía fibrocalculosa

7. Otras

D. Endocrinopatías :

1. Acromegalia.

2. Síndrome de Cushing
3. Glucagonoma
4. Feocromocitoma
5. Hipertiroidismo
6. Somatostinoma
7. Aldosteronoma
8. Otras

E. Inducida por químicos o drogas:

1. Vacor
2. Pentamidina
3. Ácido nicotínico
4. Glucocorticoides

5. Hormonas tiroideas
6. Diazoxido
7. Agonistas beta-adrenérgicos
8. Tiazidas
9. Dilantin
10. Alfa-interferón
11. Otras

F. Infecciones

1. Rubéola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otras

G. Formas no comunes de diabetes mediada por fenómenos inmunes

1. Síndrome de "stiff-man"
2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
3. Otras

H. Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes

1. Síndrome de Down
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turner
4. Síndrome de Wolframs
5. Ataxia de Friedreich
6. Corea de Huntington

7. Síndrome de Laurence Moon Beidl
8. Distrofia miotónica
9. Porfiria
10. Síndrome de Prader Willi
11. Otros (*Tomado del Reporte de la ADA y OMS, 2000*).

1.2. **DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

Los pacientes con diabetes tipo 1 presentan una secreción endógena de insulina pequeña o inexistente. El inicio de la enfermedad clínica suele ser súbito con poliuria marcada, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y astenia. Estos pacientes están muy expuestos a la cetosis y a menudo es por un episodio de cetoacidosis diabética. Recibe también el nombre de diabetes de inicio o diabetes mellitus cetoacidótica. Esta forma de diabetes puede producirse a cualquier edad. Los picos de incidencia se encuentran hacia la mitad de la primera década de la vida y también en el momento de la aceleración del crecimiento en la adolescencia. Una fase prodrómica de poliuria, polidipsia y pérdida de peso puede preceder al desarrollo de la cetoacidosis por un período variable de días y meses pero

normalmente es apreciado solo de 2 a 4 semanas antes del inicio de la cetoacidosis. (Harrison, 1992).

Este tipo de diabetes se presenta básicamente en un subgrupo de pacientes con edades menores de 30 años, en los que los fenotipos HLA específicos se asocian a una presencia detectable en sueros de anticuerpos anticitoplasma de las células de los islotes y/o anticuerpos antisuperficie de las células de los islotes en aproximadamente el 80% de los casos en el momento del diagnóstico. En estos pacientes, la Diabetes Mellitus se debe a una destrucción selectiva de mediación inmune y condicionada genéticamente, de >90% de las células B secretoras de insulina. Si estos pacientes fallecen poco después de aparecida la diabetes, sus islotes pancreáticos presentan una insulinitis, que se caracteriza por una infiltración de linfocitos T acompañados de macrófagos, y linfocitos B y por una pérdida de la mayoría de las células B, sin afectación de las células alfa secretoras de glucagón.

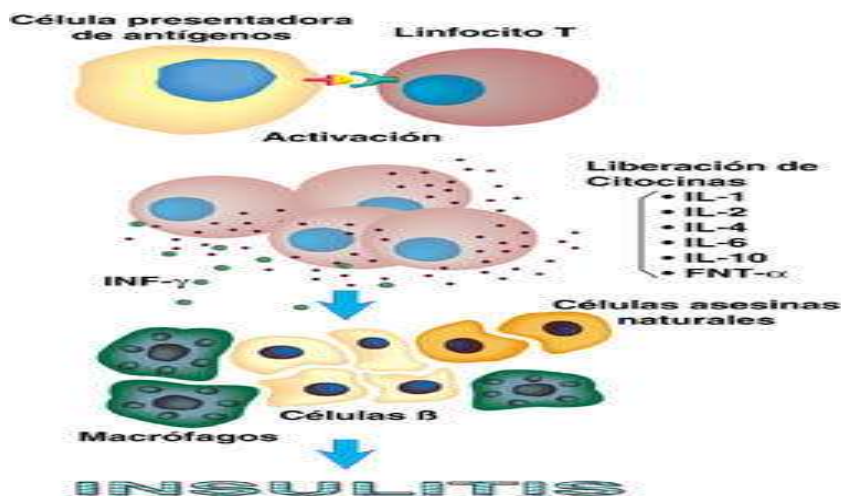


Figura 1. Mecanismo de insulinitis en los islotes pancreáticos en pacientes con Diabetes Mellitas tipo 1.

En las poblaciones de raza blanca existe una estrecha asociación entre la diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada antes de los 30 años y fenotipos HLA-D específicos (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR3/HLADR4), se cree que uno o varios portadores de la tendencia a la DM tipo 1 están situados en el locus HLA-D o cerca de él en el cromosoma 6. Los alelos específicos HLA-DQ parecen estar más estrechamente relacionados con el riesgo bajo de DM tipo 1 o la protección frente a ésta que los antígenos HLA-D, y los datos actuales sugieren que la propensión genética a la DM tipo 1 es probablemente poligénica. (*Murray, 1998*).

1.3. DIABETES MELLITUS TIPO 2

En esta forma de diabetes, la característica fisiopatológica más prominente es la resistencia periférica a la insulina, la cual se acompaña de un déficit variable en la secreción de la hormona. Es el tipo de diabetes más frecuente ya que afecta a cerca de 5% de la población adulta en los Estados Unidos y hasta 15% de todos los sujetos mayores de 45 años, de origen hispano.

Como el defecto fundamental es la deficiente respuesta de los tejidos a la acción de la insulina, los niveles plasmáticos de la hormona pueden ser normales e incluso elevados, la hiperglicemia se desarrolla en forma gradual y el riesgo de cetonemia o cetoacidosis es bajo, ya que no se acompaña de lipólisis exagerada.

En consecuencia, suele ser asintomática por tiempo prolongado y las primeras manifestaciones aparecen a partir de los cuarenta años de edad. Sin embargo, los trastornos metabólicos subyacentes se traducen en aumento de peso, modificación del perfil lipídico, incremento de las cifras de presión arterial y daño vascular.

En la diabetes tipo 2, el fenómeno de resistencia a la insulina, está acompañado del agotamiento de las células β , al parecer, determinado genéticamente. Así, en las etapas iniciales de la enfermedad, tales células son capaces de responder a la sobrecarga de glucosa, produciendo altas cantidades de insulina. Sin embargo, a medida que persiste la hiperglicemia, la capacidad funcional de estas células comienza a verse limitada y disminuye la síntesis de la hormona.

La resistencia a la insulina puede deberse a: alteraciones prerreceptor, defectos del receptor y deficiencias postreceptor. Los primeros comprenden: alteraciones en la estructura terciaria o cuaternaria de la molécula, unión de anticuerpos neutralizantes contra insulina y síntesis aumentada de hormonas contrarreguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, glucocorticoides y catecolaminas).

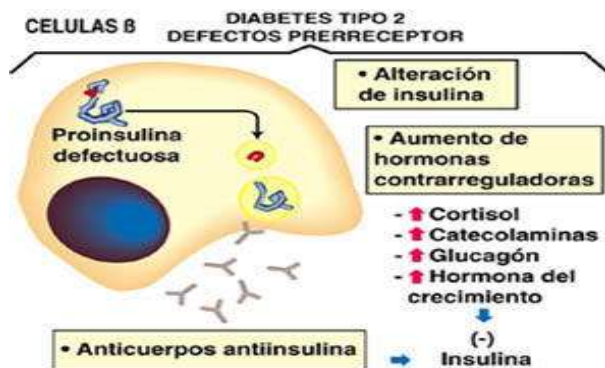


Figura 2. Diabetes tipo 2. Defectos prerreceptor.

Los defectos del receptor, están relacionados con mutaciones genéticas puntuales que generan un receptor con poca afinidad por la insulina o incapaz de autofosforilarse. Los defectos postreceptor comprenden la alteración de uno o más de los mecanismos que involucran la activación de la proteína IRS 1 (por Insulin Receptor Substrato 1), la cual interviene en numerosas reacciones intracitoplasmáticas, conducentes a las conocidas acciones insulínicas. (*Maldonado y col., 2003*).

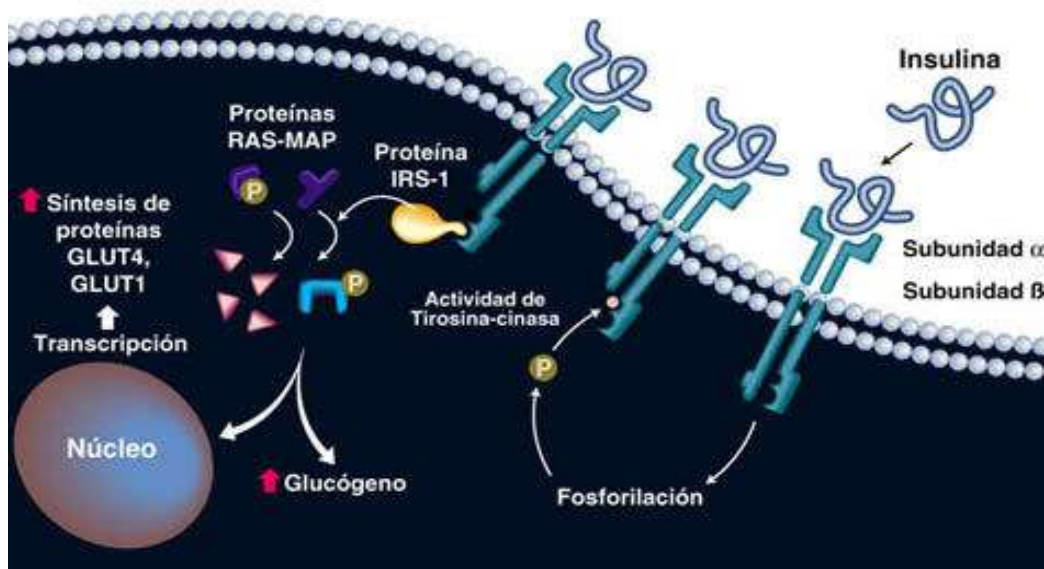


Figura 3. Reacciones intracitoplásmicas conducentes a las acciones insulínicas.

1.4. Manifestaciones Clínicas de la Diabetes

Las manifestaciones de la diabetes mellitus son variadas y en muchas ocasiones inespecíficas. La mayoría de signos y síntomas están relacionados con hiperglicemia sostenida (poliuria, polidipsia y polifagia), aunque no es infrecuente que la primera manifestación sea un cuadro agudo de descompensación (cetoacidosis o coma hiperosmolar). Sin embargo, ocasionalmente el paciente diabético es identificado cuando manifiesta alguna complicación crónica de la enfermedad, como neuropatía. Los primeros signos y síntomas de la diabetes tipo 2 tienden a aparecer durante la edad adulta, después de la tercera década de la vida y son mucho más discretos

que los de la diabetes tipo 1. De hecho, un alto porcentaje de pacientes son asintomáticos y tan sólo exhiben altas concentraciones de glucosa en el plasma.

Puesto que la resistencia a la insulina es el fenómeno fisiopatológico preponderante, los niveles de insulina plasmática son normales o incluso elevados.

1.5 Complicaciones

Las complicaciones de la diabetes se dividen en agudas (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar) y crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, aterosclerosis, problemas gastrointestinales y disfunción sexual). Una de las características más prominentes de la enfermedad es el compromiso de múltiples órganos y sistemas, debido a los efectos deletéreos de la hiperglicemia sobre la vasculatura. Ciertos órganos son particularmente sensibles, como es el caso de los riñones, la retina y el sistema nervioso periférico

El estado de hiperglicemia sostenida genera profundas modificaciones en el medio ambiente celular, que se traducen, entre otras, por la alteración en el comportamiento enzimático y la variación en la estructura de muchas proteínas. Los mecanismos involucrados en el daño tisular comprenden: la alteración de la vía de los polioles, el incremento de la disponibilidad de NADPH y la modificación en la estructura de ciertas macromoléculas.

En condiciones normales, la vía metabólica de los polioles depura menos de 5% de la glucosa celular, pero en condiciones de hiperglicemia persistente, dicho porcentaje asciende hasta 11%, en promedio. En consecuencia, se presenta una reducción significativa de mioinositol y disminuye la actividad de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa. Además, aumenta la biodisponibilidad de NADPH y de diacilglicerol, lo cual genera mayor permeabilidad vascular. Este último, estimula la enzima proteína cinasa, induciendo la expresión de algunos genes que codifican para factores de crecimiento del endotelio.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos de mayor importancia es la formación de los productos finales de glucosilación avanzada, sustancias con capacidad para interferir la síntesis de proteínas, la expresión del ADN y alterar la elasticidad vascular.

1.5.1. Retinopatía

Es la causa de 15% de todos los nuevos casos de ceguera en Estados Unidos, entre la población de 20 a 75 años. La lesión de la retina comienza por la desaparición de los pericitos en los capilares retinianos, lo que lleva a la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo. Después, aparecen microaneurismas, hemorragias y exudados algodonosos. El incremento del flujo sanguíneo y el daño microvascular ocasionan isquemia localizada, que estimula la síntesis de factores de crecimiento vascular (enfermedad proliferativa).

1.5.2 Nefropatía

Afecta a cerca de 45% de los enfermos con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2). Suele presentarse varios años después del diagnóstico de la enfermedad, puesto que se trata de un proceso de lenta evolución. Al comienzo, la estructura del glomérulo no se ve alterada y tan sólo existe un trastorno funcional que se manifiesta por aumento de la tasa de filtración glomerular. Al cabo de dos a tres años, aparecen cambios ultraestructurales consistentes en engrosamiento de la membrana basal y proliferación de la matriz mesangial. La aparición de microalbuminuria sostenida (inferior a 300 mg/día) anuncia la progresión irreversible hacia fallo renal.

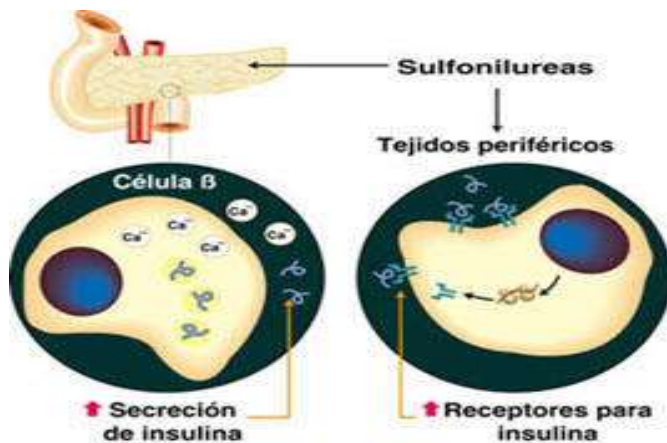


Figura 4. Alteraciones estructurales del riñón en diabéticos.

1.5.3. Neuropatía

Las alteraciones a nivel cerebral producidas por la diabetes, están relacionadas con la hiperglicemia sostenida, la cual constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad cerebrovascular y con el desarrollo de episodios transitorios de hipoglicemia. Ello, junto con la glicosilación no enzimática de ciertas proteínas neuronales, se traduce en cambios del comportamiento y deterioro de la capacidad intelectual. En el sistema nervioso periférico, el compromiso más prominente de la diabetes mellitus es la neuropatía sensoriomotora. (*Maldonado y col., 2003*).

1.6. DIAGNOSTICO DE DIABETES

De acuerdo con las recomendaciones vigentes de la Asociación Americana de Diabetes, el diagnóstico de la enfermedad se establece en presencia de una de las siguientes condiciones, a saber: síntomas clásicos de la enfermedad (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada), acompañados de una prueba de glicemia igual o superior a 200 mg/dL, tomada en cualquier momento del día e independientemente del tiempo transcurrido después de la última comida; una determinación de glucosa en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (antes el límite superior considerado normal era de 140 mg/dL) y, por último, una glicemia igual o mayor a 200 mg/dL dos horas después de una carga de glucosa.

De igual modo, han sido modificados los parámetros para establecer el diagnóstico de respuesta normal o intolerancia a la glucosa, según los resultados de la glicemia

en ayunas o la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Por diversas razones (costos, incomodidad, etcétera), no se recomienda la realización rutinaria de pruebas de tolerancia oral a la glucosa o de mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Interpretación de la glicemia en ayunas	
Condición	Rango
Normal	< 110 mg/dL
Intolerancia a la glucosa	entre 110 mg/dL y 125 mg/dL
Diabetes	> 126 mg/dL

Interpretación de la curva de tolerancia oral a la glucosa	
Condición	Rango
Normal	<140 mg/dL
Intolerancia a la glucosa	entre 140 mg/dL y 199 mg/dL
Diabetes	> 200 mg/dL



Figura 5. Interpretación de la glicemia en ayunas y de la curva de tolerancia oral a la glucosa.

Para terminar, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes considera conveniente la realización regular de pruebas de tamizaje para la enfermedad (glicemia en ayunas) en todas las personas mayores de 45 años, que presenten alguna de las siguientes características: obesidad (con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²); hipertensión (con cifras tensionales iguales o superiores a 140/90); familiar en primer grado con diabetes; trastornos del perfil lipídico (niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) inferiores a 35 mg/dL

y/o concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) iguales o mayores a 250 mg/dL. También son candidatos para tamizaje todos los sujetos pertenecientes a las razas de alto riesgo de diabetes, es decir, negros, amerindios e hispanos y las mujeres que hayan presentado diabetes gestacional o dado a luz niños con un peso superior a 9 libras. (*Maldonado y col., 2003*).

1.7. ESTRATEGIAS ACTUALES PARA EL MANEJO DE LA DIABETES

El tratamiento de la diabetes mellitus debe enfocarse al control adecuado y cuidadoso de la glicemia, así como a la prevención del daño de los órganos diana, a la reducción de los factores de riesgo cardiovascular y al manejo específico de las complicaciones presentes. El primer punto a considerar es el ámbito "deseado" de glicemia para cada paciente en particular, teniendo en cuenta que las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes consideran apropiado mantener cifras de glucosa en ayunas entre 80 a 120 mg/dL, para aquellos pacientes sin condiciones asociadas a un riesgo elevado de hipoglicemia y en quienes tal eventualidad puede llegar a presentarse, es conveniente conservar valores entre 100 a 140 mg/dL.

Es de vital importancia restaurar el perfil lipídico, controlar la presión arterial, eliminar condiciones de riesgo cardiovascular como tabaquismo, sedentarismo y sobrepeso e instruir al paciente en estrategias de auto cuidado y vigilancia de la glicemia. Así

mismo, hay que enfatizar la importancia que tienen las evaluaciones médicas periódicas.

Puesto que la diabetes guarda una estrecha relación con la hipertensión arterial, está indicado reducir el contenido de sodio en la dieta e igual recomendación se hace con respecto a las bebidas alcohólicas. Es de gran utilidad promover un consumo elevado de fibra vegetal (entre 20 a 35 gramos por día), ya que esta no sólo ayuda a controlar la gastroparesia diabética, sino que disminuye la absorción intestinal de grasas.

El ejercicio tiene varios efectos benéficos, a saber: mejora la sensibilidad periférica a la insulina, reduce el peso corporal y el riesgo de eventos cardiovasculares, disminuye los requerimientos de insulina y, por último, es una efectiva medida profiláctica contra la enfermedad coronaria.

1.8. PERFIL LIPIDICO.

Los lípidos cuyo nombre deriva del griego “lipos” (grasa), son sustancias muy variadas que tienen en común, tanto características físicas como químicas, son relativamente solubles en solventes no polares e insolubles en agua.

La grasa absorbida a partir de la alimentación y los lípidos sintetizados por el hígado y el tejido adiposo deben ser transportadas entre los diversos tejidos y órganos para su utilización y almacenamiento. Dado que los lípidos son insolubles en agua,

constituye un problema la forma de transportarlos en un medio acuoso, el plasma sanguíneo. La solución consiste en asociar lípidos no polares con lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol) y proteínas, para formar lipoproteínas.

Los lípidos se han de transportar desde el intestino a los diferentes tejidos donde han de ser almacenados o utilizados, en forma de lipoproteínas plasmáticas, agregados moleculares de proteínas transportadoras específicas denominadas apolipoproteínas con diversas combinaciones de fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y triacilgliceroles.

Las lipoproteínas se clasifican según sus propiedades electroforéticas e inmunolectroforéticas en:

- Quilomicrones, derivado de la absorción intestinal de triacilgliceroles.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), derivadas del hígado para exportar los triacilgliceroles endógenos.
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportadoras de colesterol, representa una etapa final en el catabolismo de las VLDL.

- Lipoproteínas de alta densidad (HDL), que intervienen en el metabolismo de las VLDL y los quilomicrones, y recogen colesterol en la periferia y lo transportan al hígado. (*Salve, 1994*).

1.8.1. COLESTEROL

Se encuentra ampliamente distribuido en todas las células del organismo pero especialmente en las del tejido nervioso. Es un constituyente principal de la membrana celular y de las lipoproteínas plasmáticas. Es sintetizado en numerosos tejidos a partir de acetil-CoA y finalmente eliminado como colesterol o como sales biliares. Es el precursor de todos los demás esteroides del organismo, como corticosteroides, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D. Es típicamente un producto del metabolismo animal y por lo tanto existe en los alimentos de este origen, como la yema de huevo, carne, hígado y cerebro. (*Murray, 1998*).

1.8.1.1. Síntesis: Casi todos los tejidos animales sintetizan colesterol a partir de acetil-CoA. En los adultos, los órganos sintetizadores más activos son el hígado y la pared intestinal, y estos dos tejidos aportan más del 90% del colesterol plasmático de origen endógeno. En la mayoría de los tejidos la velocidad de síntesis de colesterol está determinada por la capacidad de la Beta-hidroxi-Beta metil glutaril CoA (HMG-CoA) reductasa la principal enzima que cataliza una etapa limitante en la secuencia biosintética desde acetil CoA hasta colesterol.

La velocidad de producción de colesterol es de aproximadamente 1g/día, su ingestión promedio es de 600mg/día, de los cuales se absorben como máximo 300mg/día. La eficiencia de absorción del colesterol oscila entre el 25 y 40% según la cantidad y la calidad de las otras grasas de la dieta. (*Kaplan, 1992*).

1.8.1.2. Absorción: El colesterol es absorbido en el yeyuno en presencia de sales biliares. Tras su ingreso a las células de la mucosa intestinal, el colesterol es incorporado a los quilomicrones los cuales acceden a la circulación sanguínea a través del sistema linfático. El incremento de los triglicéridos en la dieta tiende a promover la absorción de colesterol. (*Stanford, 1989*).

1.8.1.3. Catabolismo: En el ser humano, una mayor absorción de colesterol produce un aumento de su excreción a partir de la reserva intercambiable. El aumento de la conversión del colesterol en ácidos biliares también es una consecuencia de la interrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares. Las sales que retornan al hígado desde el intestino inhiben la formación de una enzima catalizadora del paso limitante de la conversión del colesterol en ácidos biliares. Cuando las sales biliares no pueden retornar al hígado la actividad de esta enzima aumenta y se estimula la degradación de colesterol a ácidos biliares.

El segundo mecanismo que produce una pérdida neta de colesterol del organismo es la conversión del colesterol a ácidos biliares, los que a su vez son finalmente excretados en la fracción de esteroides ácidos de las heces.

Estos mecanismos mencionados para la excreción de colesterol a través de los ácidos biliares o de colesterol en la bilis dependen de la actividad de los receptores de los hepatocitos. Estos poseen receptores específicos para las apoproteínas B y E. La principal función del hígado en la depuración de lipoproteínas consiste en la remoción de los quilomicrones remanentes desde el plasma. (*Murray, 1998*).

1.8.2. TRIGLICERIDOS.

Los triglicéridos son grasas presentes en algunos alimentos, y también fabricados por el hígado. Los triglicéridos absorbidos en la digestión, son transportados a los tejidos, donde se almacenan en forma de grasa, constituyendo la principal reserva de energía del organismo. Esta energía es liberada cuando los músculos y cerebro la necesitan.

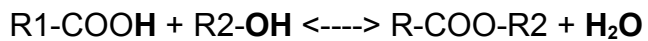
Los **triglicéridos** o **acilgliceroles** son [lípidos](#) formados por una [molécula](#) de [glicerol](#), que tiene esterificada sus tres grupos [hidroxilo](#), por tres [ácidos grasos](#) saturados o insaturados.

Los triglicéridos forman parte de las [grasas](#), sobre todo de origen animal. Los [aceites](#) son "grasas" de origen vegetal o del pescado líquidas.

Los ácidos grasos están unidos al glicerol por el grupo [éster](#):



Donde R, R', y R'' son **ácidos grasos**; los tres ácidos grasos pueden ser diferentes, todos iguales, o sólo dos iguales y el otro distinto.



[Ácido carboxílico](#) (= ácido graso) + alcohol (= glicerol) \rightleftharpoons triglicérido + agua.

La longitud de las cadenas de los triglicéridos oscila entre 16 y 22 átomos de carbono.

1.8.2.1. Síntesis de triglicéridos

La síntesis de triglicéridos se realiza en el retículo endoplásmico. Los triglicéridos son sintetizados como reserva de energía. Se forman por reacción de dos moléculas de acil-CoA con glicerol-3-fosfato para producir ácido fosfatídico, que se desfosforila a diacilglicerol, que es seguidamente acilado por una tercera molécula de acil-CoA, produciendo finalmente el triglicérido.

Los triglicéridos son absorbidos en el intestino delgado y transportados al hígado asociados a lipoproteínas llamadas quilomicrones. Desde el hígado se distribuyen al resto de células del cuerpo, sobre todo las adiposas y musculares en forma de lipoproteínas VLDL. Las células del tejido adiposo son las principales células de reserva de grasas. (*Wikipedia, 2004*).

1.8.3. LIPOPROTEINAS

Las lipoproteínas son conjugados de proteínas con lípidos, especializadas en el transporte de estos últimos y se dividen en varios grupos según su densidad:

1.8.3.1. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. Estas se conocen como las protectoras. Ya que no permiten que las otras lipoproteínas que son las agresoras se peguen a las células y nos provoquen daños en nuestro cuerpo.

1.8.3.2. IDL: Lipoproteínas intermedias

1.8.3.3. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. Estas son las agresoras y son las que más daño nos pueden producir porque contienen mayor cantidad de colesterol, estas cantidades de colesterol y ésteres asociadas a la LDL son habitualmente de unas dos terceras partes del colesterol plasmático total. Su importancia radica en el conocimiento de la homeostasis del colesterol que puede comprenderse revisando las consecuencias que tienen las concentraciones plasmáticas elevadas de

colesterol cuando se mantiene de forma prolongada. El colesterol es muy insoluble y se acumula en los leucocitos que se depositan en las zonas de lesión sobre las paredes internas de las arterias. Si las concentraciones de colesterol son demasiado altas para su posterior eliminación hacia el torrente sanguíneo, estas células quedan repletas de depósitos grasos, que luego se endurecen formando una placa, y finalmente obstruyen vasos sanguíneos causando infartos, o sea, ataques cardiacos.

1.8.3.4. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad y son precursoras de las lipoproteínas de baja densidad.

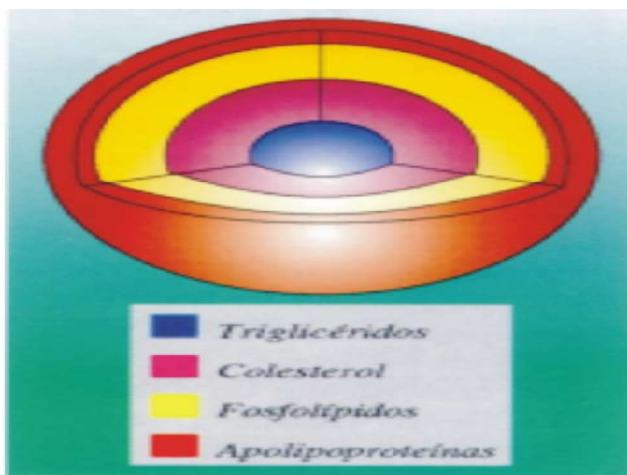


Figura 1. Las lipoproteínas son complejos esféricos macromoleculares

Tanto el colesterol como los triglicéridos son transportados en sangre formando parte de moléculas llamadas lipoproteínas. Estas lipoproteínas están constituidas además por fosfolípidos, colesterol, proteínas y apolipoproteína. De acuerdo a la

participación porcentual de los diferentes componentes estructurales, se las clasifica en quilomicrones (QM), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de elevada densidad (HDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

1.8.4. Principales clases de lipoproteínas

En esencia, las lipoproteínas están agrupadas en 3 categorías principales:

1. Quilomicrón (QM) y proteína de muy baja densidad («Very Low Density Lipoprotein o VLDL). Son relativamente bajas en proteínas, fosfolípidos y colesterol, pero altas en triglicéridos (55 a 95 %). En términos más amplios, estas partículas son denominadas «lipoproteínas ricas en triglicéridos.
2. Lipoproteínas de densidad intermedia (Intermediate Density Lipoproteins o IDL) y lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins o LDL). Están caracterizadas por elevados niveles de colesterol, principalmente en la forma de ésteres colesterílicos. La segunda forma de colesterol mencionada (LDL) es altamente insoluble. En virtud de que hasta el 50 % de la masa de LDL es colesterol, no resulta sorprendente que el LDL tenga un rol significativo en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.

3. Lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoproteins o HDL). Los aspectos notables de estas partículas son su alto contenido de proteína (50 %) y su relativamente alto contenido de fosfolípidos (30 %). Generalmente, las HDL son divididas en dos subclases: HDL2 y HDL3. Las HDL2 son grandes y menos densas; las HDL3 son menores y más densas.

1.8.5. Principales funciones de las lipoproteínas

Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) transportan por el cuerpo los triacilgliceroles provenientes de la comida y los endógenos (producidos por el organismo). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL) transportan el colesterol endógeno. Las HDL y las lipoproteínas de muy alta densidad (VHDL) transportan los fosfolípidos ingeridos y los endógenos. Las lipoproteínas consisten de un centro de lípidos hidrofóbicos rodeado por una cubierta de lípidos polares lo que, a su vez, está rodeado por una cubierta de proteína. Las proteínas que se utilizan en el transporte de los lípidos son sintetizadas en el hígado y son denominadas «apolipoproteínas» o «apo». Hasta 8 apolipoproteínas pueden estar involucradas en la formación de la estructura de una lipoproteína. Las proteínas son llamadas Apo A-I, Apo A-II, Apo B-48, Apo C-III, etc. En su conjunto, las lipoproteínas conservan una concentración de lípidos en sangre de unos 500 mg de lípidos totales en 100 ml de sangre. De estos 500, 120 mg son triacilgliceroles

(TAG), 220 mg es colesterol y 160 mg es fosfolípido. Las LDL contienen, típicamente, el 50-70 % del colesterol total sérico y ambos están directamente relacionados con los riesgos de enfermedades cardíacas o coronarias. Las HDL contienen, normalmente, el 20-30 % del colesterol total; los niveles de HDL están inversamente relacionados con los riesgos de enfermedades cardíacas o coronarias. Las VLDL contienen 10-15 % del colesterol sérico total y la mayor parte de los triglicéridos en el suero post-ayuno; las VLDL son precursoras de las LDL; se presume que algunas formas de VLDL, en especial las VLDL residuales, son aterogénicas. Pequeñas cantidades de colesterol son transportadas, también, por dos clases menores de lipoproteínas: las lipoproteínas de densidad intermedia («Intermediate Density Lipoproteins» o IDL), de densidad 1,006-1,019 Kg. /L y las lipoproteínas(a) de densidad 1,045-1,080 Kg. /L.

Los quilomicrones (densidad <1,006 Kg. /L) aparecen en la sangre transitoriamente, luego de una comida de contenido graso y normalmente desaparecen por completo antes de 12 horas. Son ricos en triglicéridos y responsables por el aumento postprandial (luego de comer) de los triglicéridos en el plasma aunque normalmente no tienen efecto importante sobre la concentración de colesterol total. (*Devlin, 1998*)

1.8.6. Concentraciones de lipoproteínas en el plasma

El nivel de los lípidos en el plasma es el indicador clínico más comúnmente usado para medir el riesgo potencial de alguna enfermedad cardiovascular prematura. Los

niveles de triglicéridos, colesterol y colesterol-HDL post-ayuno también pueden ser usados para identificar posibles anormalidades. Es característico de las mujeres la menor concentración de triglicéridos (80 mg/dL.) respecto de la de los hombres (120 mg/dL.); las mujeres también tienen más alto nivel de colesterol-HDL (55mg/Dl. versus 43 mg/dL. para los hombres). El bebé recién nacido tiene niveles de triglicéridos y de colesterol total entre un medio y un tercio de los de un adulto. Los niveles de colesterol-HDL son relativamente altos en el recién nacido (35 mg/dL.) en el que la proporción entre colesterol total y colesterol-HDL es igual a 2; en los adultos esa proporción es de 3,5 para las mujeres y de 4,6 para los hombres. Los niveles de lípidos en los infantes son, quizá, los «ideales»; al nacimiento, el colesterol total en plasma es bajo mientras que el colesterol-HDL es relativamente alto. Excepto en el caso de anormalidades genéticas, las paredes vasculares de los recién nacidos están libres de rastros de grasa. La acumulación de grasa aparece durante los primeros años de vida, indicando que la ingesta alimentaría y los factores ambientales probablemente influyen sobre la iniciación y la progresión de la aterosclerosis. Al nacimiento, no se observan diferencias entre bebés varones o mujeres ya que las hormonas sexuales tienen, aparentemente, una reducida influencia en esta etapa del desarrollo.

Las apolipoproteínas (Apo) son componentes estructurales de las lipoproteínas plasmáticas que, juegan un papel importante en la regulación del metabolismo.

De las nueve apolipoproteínas que se conocen, todas difieren en su contenido de aminoácidos y su peso molecular; su concentración plasmática en individuos sanos se encuentra en el rango de 0.03 a 0.15 g/l.

Las apolipoproteínas poseen una conformación molecular típica conocida como "alfa hélice anfipática", en la que su porción hidrofóbica integra un alto contenido de aminoácidos no polares y su porción hidrofílica integra los residuos polares de los aminoácidos que son abundantes. Cada estructura es esencial para la integridad de la lipoproteína, para que sea capaz de interaccionar con los lípidos de la porción hidrofóbica de la molécula de lipoproteínas e interaccionar simultáneamente con el ambiente acuoso.

Basados en un criterio alfabético, las apolipoproteínas pueden agruparse en cuatro familias que incluyen miembros de diferente estructura, función y carácter metabólico. (*Strayer, 1997*)

1.8.7. Apolipoproteínas A

Las apolipoproteínas A son un grupo de proteínas distribuidas en forma variable sobre diferentes lipoproteínas; por ejemplo, la Apo A-I y la Apo A-II se encuentra principalmente en HDL, pero también en los quilomicrones. La Apo A-IV se encuentra en forma libre en el plasma o unida a lipoproteínas.

Apolipoproteinas	Peso molecular Kda	Concentración en plasma g/l	Función
Apo AI	28,000	1.0 – 1.5	Activar enzima LCAT
Apo AII	17,000	0.3 – 0.5	?
Apo AIV	46,000	0.15 – 0.20	Secreción de quilomicrones y transporte reverso de colesterol.
Apo B48	250,000	0.5	Secreción de quilomicrones
Apo B100	513,000	0.8 – 1.0	Interacción con receptor LDL
Apo CI	6,500	0.04 – 0.07	Activación de LACT
Apo CII	8,500	0.03 – 0.08	Cofactor de LPL
Apo CIII	8,750	0.8 – 0.15	Inhibición de LPL y su receptor
Apo E	39,000	0.03 – 0.06	Interacción con receptor LDL y receptor Apo E

Figura 7. Descripción de Apolipoproteínas.

La Apo A-I es la apolipoproteína más abundante en el plasma; está presente casi en forma total en HDL y constituye cerca del 90% y 60-70% de la fracción proteica en las subfracciones HDL2 y HDL3 respectivamente. Los niveles plasmáticos de Apo A-I son generalmente mayores en mujeres y correlacionan positivamente con la concentración de HDL-Colesterol. Esta correlación no es válida en sujetos con hipertrigliceridemia, en donde la fracción HDL está enriquecida con triglicéridos y casi ausente el colesterol.

La Apo A-I es sintetizada inicialmente en el hígado e intestino como un precursor proteico, el cual es degradado hasta su forma madura en plasma, que es una simple cadena polipéptida que contiene 243 aminoácidos. Como el componente proteico de mayor concentración de HDL, participa activamente en el "transporte reverso de colesterol", actúa como activador de la enzima lecitin-colesterol-acetiltransferasa (LCAT), y como liga para el complejo receptor-HDL, localizado en el hepatocito y sobre diversas células periféricas.

La apolipoproteína Apo A-II es el segundo componente proteico de mayor concentración de HDL, aunque está ausente en la subfracción HDL2, este mismo constituye la tercera parte como componente proteico de HDL3. La Apo A-II se encuentra en menor concentración en plasma respecto de Apo A-I, y los niveles plasmáticos no correlacionan con los niveles HDL-colesterol. Desde un punto de

vista estructural, la Apo A-II es diferente al resto de las proteínas transportadoras de lípidos porque es la única apolipoproteína plasmática presente en forma de dímero. La Apo A-II está formada de dos cadenas polipeptídicas de 77 aminoácidos, unidos por un enlace disulfuro de los residuos de cistina de la posición 6. La función específica de la Apo-II no está claramente especificada, pero recientes estudios indican que interviene en la regulación de la actividad de la lipasa hepática. Sin embargo, una absoluta ausencia de Apo-A-II fue observada en una familia japonesa, no encontrándose asociación con algún trastorno metabólico o condición clínica significativa. Lo anterior confirma que la Apo A-II tiene una reducida participación en el metabolismo de lípidos.

La apolipoproteína A-IV se encuentra en concentraciones mínimas en el plasma y es aquí donde circula en forma libre, así como también se encuentra unida a los quilomicrones y HDL (cerca del 50%). La Apo A-IV está constituida por una cadena polipeptídica compuesta de 376 aminoácidos, fuertemente conformada como una alfa-hélice de naturaleza anfipática, condición que es necesaria para unir los quilomicrones en las células del intestino y participar en el transporte reverso o contraflujo de colesterol, favoreciendo la interacción entre el HDL y las células.

1.8.8. Apolipoproteína B

La apolipoproteína B es una proteína con gran peso molecular, presente en los quilomicrones, lipoproteínas VLDL y LDL. Las concentraciones plasmáticas de Apo B

se encuentran en el rango de 0.8 - 1.0 g/l en individuos normolipémicos. Su concentración es directamente correlacional con los valores de colesterol total y colesterol LDL.

Dos formas moleculares llamadas Apo B100 y Apo B48, existen en plasma. La primera es una simple cadena polipeptídica de 4,536 aminoácidos; es una de las proteínas más grandes que existen en el plasma, sintetizada en el hígado y secretada dentro de VLDL. Esta es cuantitativamente mantenida durante la conversión de VLDL a IDL hasta LDL, de la cual es el único componente proteico. La Apo B 100 es indispensable para el acoplamiento de las partículas de lipoproteínas (VLDL). Esta juega un papel importante como molécula, ligando para LDL y su receptor. También participa en la regulación de los niveles de colesterol a nivel sanguíneo.

La Apo B48 está constituida por una cadena polipeptídica de 2,152 aminoácidos (estos aminoácidos son similares a los de Apo B 100, por lo tanto, Apo B48 es el 48% similar con respecto de Apo B 100). Los niveles plasmáticos de Apo B48 en un sujeto normal en un periodo de ayuno, es de 50 veces menor respecto de la concentración de Apo B 100. Esta concentración tiene un remarcado incremento durante el periodo postprandial.

La Apo B48 es sintetizada en el intestino y es una molécula esencial para la formación de quilomicrones.

1.8.9. Apolipoproteína C

Es una familia de proteínas de bajo peso molecular incluyendo la Apo C-I, C-II y C-III. Las tres apolipoproteínas difieren en su peso molecular, composición de aminoácidos y su función. Las apolipoproteínas C son sintetizadas en mayor proporción en el hígado y en menor proporción en intestino; están presentes en lipoproteínas que integran en su mayor parte triglicéridos, tal es el caso de quilomicrones, VLDL, HDL. La Apo C en plasma tiene un importante papel, manteniendo el equilibrio dinámico entre HDL, quilomicrones y VLDL. La concentración plasmática en sujetos normales es muy bajo, 0.03 g/l para Apo C-II y 0.15 g/l para Apo C-III. Sólo se puede observar un incremento en periodos postprandiales y en pacientes con hipertrigliceridemia.

Apo C-I es la apolipoproteína más pequeña; está compuesta de 57 aminoácidos. En procesos in vitro es capaz de activar la enzima lecitin-colesterol-acetiltransferasa (LCAT). Esta situación no indica que realice la misma función in vivo; sin embargo, la concentración y afinidad por la enzima es más elevada que la Apo A-I.

Apo C-II es un polipéptido de 79 aminoácidos, que está distribuido en forma variable de acuerdo a las diferentes clases de lipoproteínas. Esta juega un papel muy importante en la regulación del metabolismo de los triglicéridos; es en realidad, un cofactor esencial para la actividad de la lipasa lipoprotéica, enzima responsable de la

hidrólisis de los triglicéridos presentes en las lipoproteínas, y es determinante en el catabolismo de los quilomicrones y VLDL.

Apo C-III está formado por 79 aminoácidos y está presente en plasma en su forma glicosilada. En relación a un análisis isoeléctrico, existen tres isoformas identificables C-III0, C-III1 y C-III2, dependiendo de las moléculas de ácido siálico a las que esté unido (la cual le sirve para favorecer su unión con su receptor o a otras moléculas). Apo C-II y C-III participan en la regulación de la lipasa lipoprotéica, generando un efecto de inhibición sobre ella.

1.8.10. Apolipoproteína E

La Apo E es un polipéptido de 299 aminoácidos, encontrándose en VLDL e LDL y como una subfracción de HDL llamada HDL1. La concentración plasmática en sujetos normales es de 0.03 - 0.07 g/l y se llega a incrementar 2 a 3 veces por hiperlipoproteinemia y en un padecimiento conocido como enfermedad beta-ancha, caracterizada por la presencia de una banda gruesa de lipoproteínas que emigra a la región pre-beta en un corrimiento electroforético. La Apo E se encuentra en los humanos en tres isoformas reconocidas por análisis isoeléctrico, llamadas E2, E3 y E4. Las tres isoformas difieren una de otra por la sustitución de un simple aminoácido (arginina por cistina) en dos posiciones específicas de la secuencia de Apo E. La presencia de tres isoformas, cada una de ellas codificadas por un simple alelo, generan seis diferentes fenotipos, tres homocigotos (E2/E2, E3/E3 y E4/E4), y

tres heterocigotos (E2/E3, E2/E4 y E3/E4), distribuidos en forma variable en la población. El fenotipo E3/E3 es el más común (60% de la población) y el E2/E2 es el más raro y sirve como criterio absoluto de hiperlipoproteinemia tipo III.

La Apo E es reconocida por su receptor específico (presente en el hígado y responsable del catabolismo de los residuos de quilomicrones) y por el receptor LDL (que también une a Apo B 100) la isoforma E2 no es reconocida por ningún tipo de receptor. (*Devlin, 1998*).

1.9. METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

Los principales lípidos plasmáticos son colesterol y triglicéridos, los cuales debido a su naturaleza hidrofóbica, requieren ser transportados en partículas denominadas lipoproteínas.

Los quilomicrones son sintetizados en las células de la mucosa intestinal, tienen un amplio núcleo central compuesto de gran cantidad de triglicéridos (80% a 95%) y algo de ésteres de colesterol derivados de las grasas ingeridas con la dieta. La principal proteína estructural es la apoproteína B48, indispensable para el ensamblaje y la secreción de estas partículas. Las VLDL son producidas en el hígado y se caracterizan por su alto contenido de triglicéridos; la apoproteína principal es B100 pero también contienen apoCII y apoE en su superficie. En contraste, el núcleo central de las lipoproteínas de baja densidad está compuesto

casi exclusivamente de ésteres de colesterol y sólo tiene una proteína (apo B100). Para terminar, las lipoproteínas de alta densidad están formadas en su mayor parte por ésteres de colesterol y recubiertas por las apoproteínas AI y AII, pero también C y E. (Vásquez, 2000).

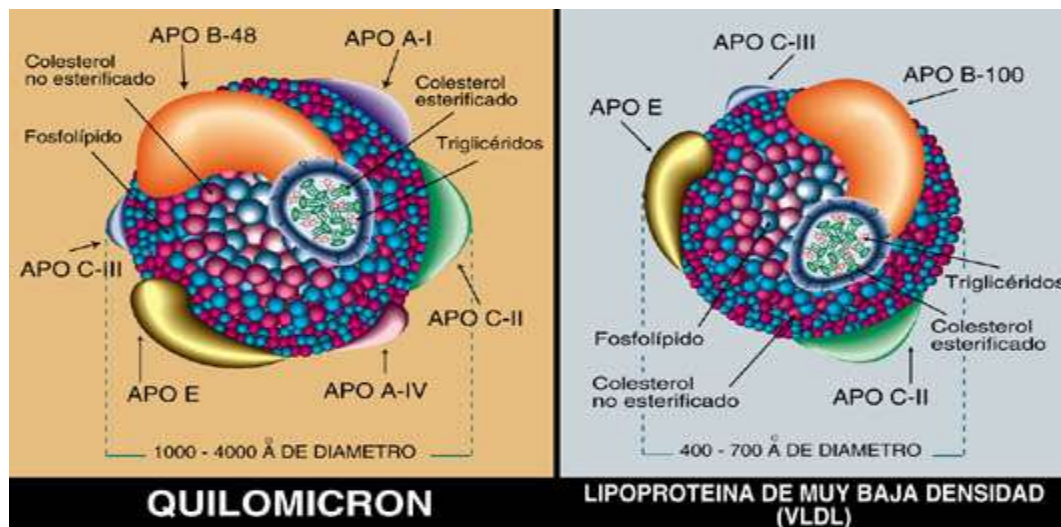


Figura 8. Estructura del quilomicrón y VLDL.

1.9.1. METABOLISMO DE LIPIDOS EXOGENOS

El promedio de lípidos ingeridos en la dieta diariamente es de 120 gramos, constituidos en su gran mayoría por triglicéridos. Estos son degradados en el intestino delgado por acción de las sales biliares para formar ácidos grasos y glicerol,

los cuales son absorbidos por la célula intestinal. En esta célula son reesterificados a triglicéridos y junto con el colesterol absorbido forman el núcleo del quilomicrón.

Los quilomicrones pasan a la circulación a través del conducto torácico y en el tejido adiposo y en el músculo son degradados por acción de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), liberando triglicéridos y ácidos grasos libres. Los remanentes de estos quilomicrones contienen principalmente ésteres de colesterol absorbidos en la dieta y son captados por el hígado a través de la unión de apo E con los receptores LDL. En el hígado, el colesterol así captado se utiliza para la síntesis de ácidos biliares, es excretado en la bilis, se incorpora en las membranas celulares o se secreta de nuevo a la circulación en forma de lipoproteínas.

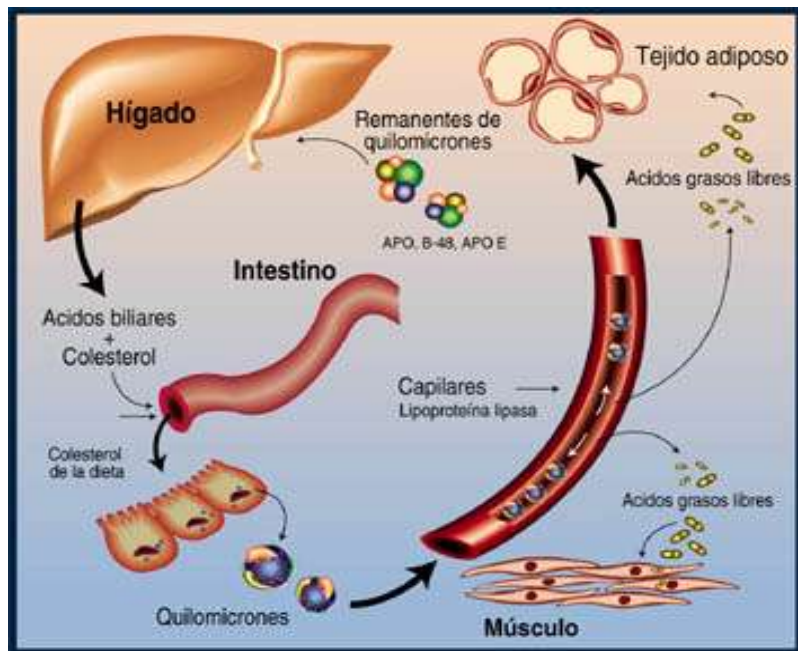


Figura 9. Metabolismo de Lípidos.

1.9.2. METABOLISMO DE LIPIDOS ENDOGENOS

Las lipoproteínas de muy baja densidad son sintetizadas en el hígado y liberadas hacia la circulación, donde maduran al captar ésteres de colesterol y apoproteínas CII, CIII y E cedidas por las lipoproteínas de alta densidad. Las partículas de VLDL maduras interactúan con la enzima lipoproteína lipasa del endotelio capilar, liberando ácidos grasos a partir de triglicéridos y transfieren apo C y apo E a las lipoproteínas de alta densidad, para transformarse en lipoproteínas de densidad intermedia, que tienen una vida media corta.

La mayor parte de los remanentes de VLDL (60% a 70%), ricos en ésteres de colesterol, son captados por las células hepáticas y el resto (30% a 40%) sufre hidrólisis de los triglicéridos restantes y pierde apoproteínas solubles como apo E y apo C, formando lipoproteínas LDL ricas en ésteres de colesterol.

El principal mecanismo de depuración de LDL depende de la unión de tales moléculas con el receptor de superficie específico, presente en todas las células del organismo.

Las lipoproteínas de alta densidad, sintetizadas en el hígado y el intestino delgado (HDL nacientes), captan colesterol no esterificado de la superficie de otras lipoproteínas o de las membranas celulares y lo almacenan, al esterificarlo gracias a la acción de la enzima lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT); de esta manera se

forman las HDL2 y HDL3. Por medio de diversas reacciones de transferencia, en las que interviene la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, por las siglas en inglés de Cholesteryl Ester Transfer Protein), el colesterol de las HDL2 es intercambiado por triglicéridos con las lipoproteínas de muy baja densidad, por una parte, y por otra, las apo proteínas C y E pasan a los quilomicrones y VLDL. Es así como el colesterol de los tejidos periféricos llega al hígado, para ser degradado y excretado. (Maldonado y col., 2003).

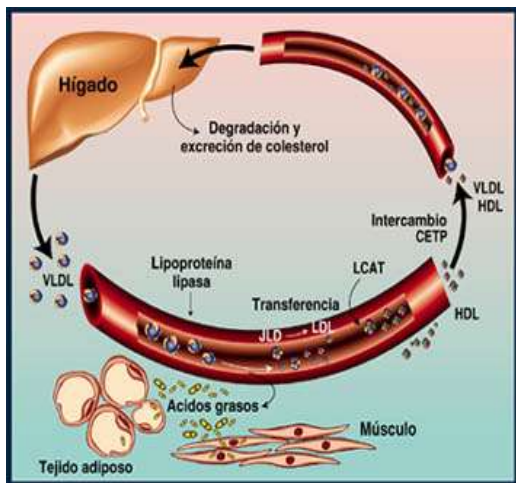


Figura 10. Metabolismo de lípidos endógenos

1.10. TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPIDICO EN DIABETES

Hay insulinoresistencia y niveles plasmáticos de insulina normales o elevados, pero no suficientes como para estimular la incorporación de glucosa e inhibir la lipólisis, dando como resultado hiperglucemia y niveles elevados de ácidos grasos libres.

Esta situación metabólica es la responsable del aumento de síntesis hepática de triglicéridos y secundariamente de VLDL, y la subsiguiente hipertrigliceridemia habiendo relación directa entre la magnitud de la anomalía metabólica y la tasa de triglicéridos circulantes.

Se ha informado de algunos casos de diabetes tipo 2 mal controlados crónicamente, con déficit de lipoprotein lipasa (LPL) lo cual implicaría una disminución en la capacidad plasmática de remoción de los triglicéridos.

1.10.1. Hiperlipoproteinemia

Entre las enfermedades endocrino-metabólicas la diabetes es la que con mayor frecuencia causa hiperlipoproteinemia secundaria. Prácticamente todo diabético, en algún momento de su evolución, tiene elevación de las lipoproteínas plasmáticas, al menos transitoriamente. Esto es debido a las estrechas vinculaciones en el metabolismo intermedio, al tipo de anormalidad metabólica (intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 1 y 2), momento evolutivo, grado de compensación metabólica cuali-cuantitativas en la alimentación y la presencia o no de la obesidad.

En conclusión, se puede afirmar que la diabetes implica trastornos en la estructura y metabolismo de las lipoproteínas y elevación de sus niveles plasmáticos. (*Bohinski, 1991*).

1.10.2. Hipertrigliceridemia

Entre las alteraciones lipídicas secundarias a la diabetes la hipertrigliceridemia es la más frecuente. Metabólicamente implica la disminución de la sensibilidad normal a la acción de la insulina. La hiperinsulinemia lleva al aumento de producción y secreción hepática de VLDL (ricas en triglicéridos). (*Stein, 1994*).

A mayor grado de insulinoresistencia, mayor respuesta insulínica y la formación incrementada de triglicéridos (aumenta la síntesis y tamaño de VLDL), está en relación directa a la hiperrespuesta insulínica aún sin cambios significativos en la glicemia. La concentración de triglicéridos determina el grado de producción y secreción hepática de VLDL.

1.10.3. Hipercolesterolemia

Puede aparecer por varios mecanismos:

- a- En los pacientes con mal control metabólico hay aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que, si bien transportan

principalmente triglicéridos, entre el 18% y el 20% de su contenido lipídico es el colesterol.

- b- Las VLDL son precursoras de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y si el mecanismo productor de LH secundaria es por sobreproducción de VLDL, esto acarrea aumento en la formación de LDL que transporta fundamentalmente colesterol.

- c- Es conocida la glicosilación de la hemoglobina en la diabetes como índice de control metabólico. Es la expresión de la adición no enzimática de glucosa a proteínas, y ocurre con todas las proteínas plasmáticas. La glicosilación de las LDL alteran su estructura de tal forma que las hace no aptas para unirse al receptor de la membrana celular, que constituye su mayor vía catabólica.

- d- Dieta rica en grasas saturadas. Es difícil determinar el valor relativo de cada uno de éstos mecanismos en la aparición de la hipercolesterolemia. Así como está documentada su alta incidencia en la diabetes mal compensada, también es cierto que la adecuada compensación metabólica normaliza los valores de colesterol plasmático, exceptuando aquellos casos de coexistencia de diabetes e hipercolesterolemia familiar.

1.11. Diabetes y colesterol en lipoproteínas de alta densidad

Básicamente, la concentración de HDL está regulada por la tasa de suministro de HDL naciente plasmática y por la actividad de la LPL 1. Puesto que ésta enzima es insulino dependiente puede inferirse que las HDL son influenciadas en la diabetes.

En deficiencia crónica de insulina no tratada hay descenso de HDL, porque la disminución de la actividad de LPL 1 en músculos y tejido adiposo empeora el catabolismo de quilomicrones y VLDL, con menor formación de HDL.

La corrección por administración de insulina, al activar la LPL1 acelera el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Q y VLDL), aumentando la formación de HDL, y se elevan los niveles.

En la diabetes tipo 2 hay descenso de las HDL que sería secundario no a la diabetes, sino a la circunstancia de que muchos de éstos pacientes tienen exceso de peso e hipertrigliceridemia. Los niveles plasmáticos de HDL están en relación inversa al peso corporal y a la concentración de triglicéridos. En pacientes diabéticos tipo 2, compensados metabólicamente no obesos y normolipidémicos se encuentran niveles de HDL plasmáticos similares a los controles no diabético de peso normal.

La actividad de la LPL 1 es menor en obesos diabéticos que en obesos no diabéticos lo cual explicaría el descenso de HDL. La actividad de la LPL 2 (hepática) está

aumentada en los obesos diabéticos, lo cual acelera la remoción de las HDL con disminución de sus niveles plasmáticos.

Finalmente es de señalar que en diabéticos con dietas hipergrasas se puede detectar la presencia de HDL 1, que tiene gran capacidad aterogénica. (Bach L, 1991).

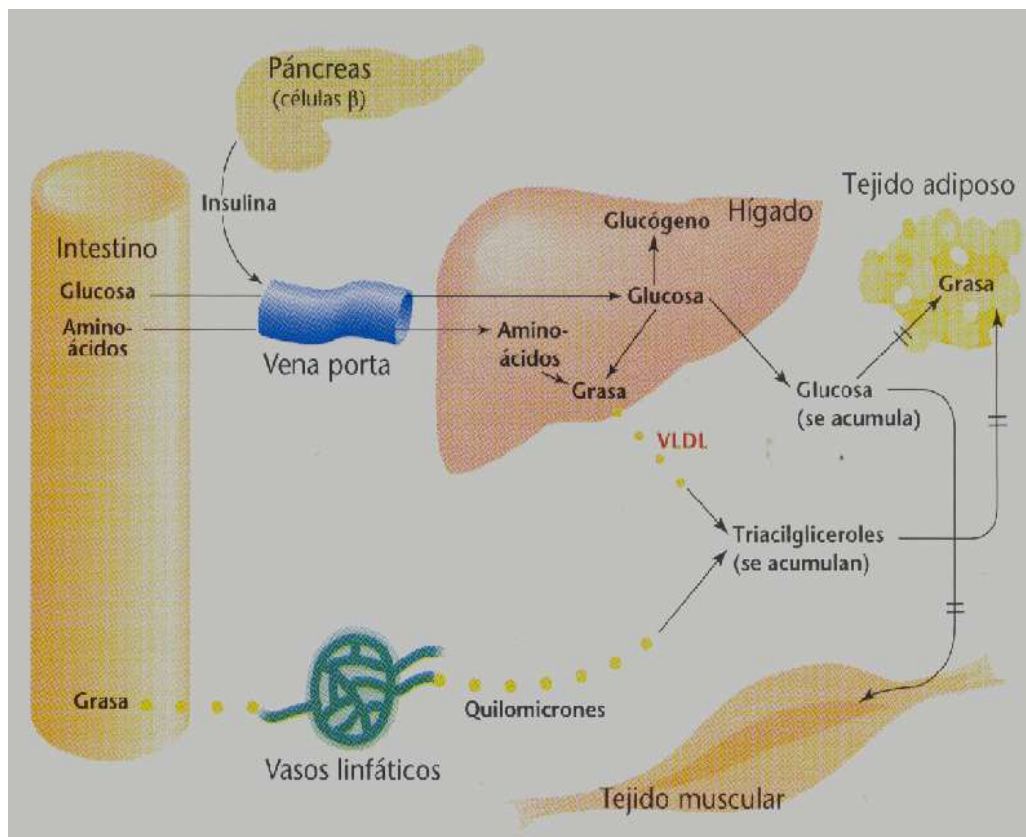


Figura 11. Metabolismo de lípidos en diabetes mellitus.

2. OXIDACION, INFLAMACION Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El ateroma consiste en una placa fibroadiposa localizada en la capa íntima de la pared vascular. Consta de un núcleo formado por lípidos en estado libre, desechos celulares y de una cubierta fibrosa constituida por macrófagos, células musculares lisas y fibras de colágeno. Las moléculas lipídicas localizadas en el centro de la lesión provienen del plasma y están implicadas en una cascada de fenómenos patológicos que culminan en la formación de ateromas.

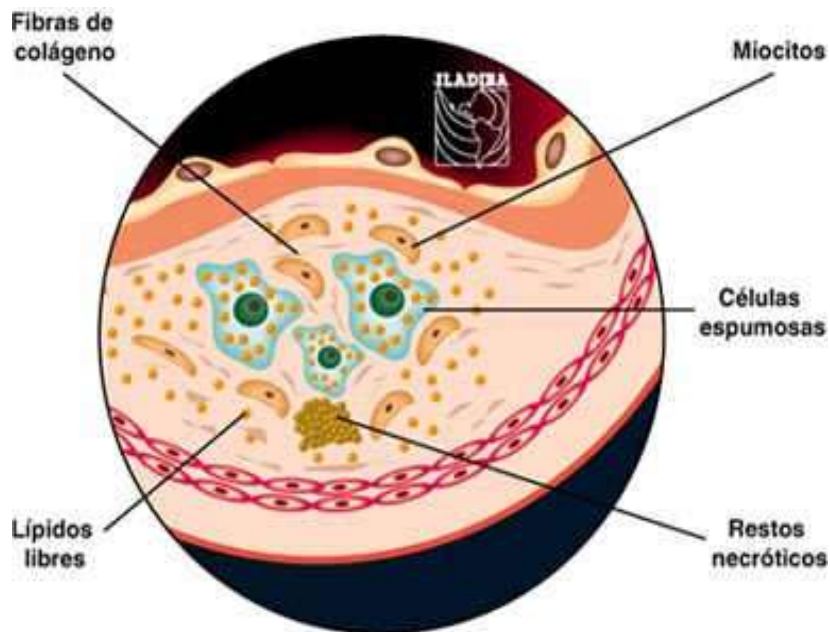


Figura 12. Estructura de una célula espumosa.

Tales procesos han sido dilucidados en los últimos veinte años, gracias a trabajos experimentales que han determinado el papel que cumplen tanto las lipoproteínas oxidadas como los macrófagos y las células de la pared vascular.

En una fase inicial, las moléculas de LDL atraviesan la capa de células endoteliales e ingresan a la capa subendotelial, donde quedan atrapadas entre las fibrillas de la matriz extracelular. Este proceso no es mediado por receptores sino, por el contrario, constituye un fenómeno de difusión pasiva que depende de la concentración de lipoproteínas en el plasma.

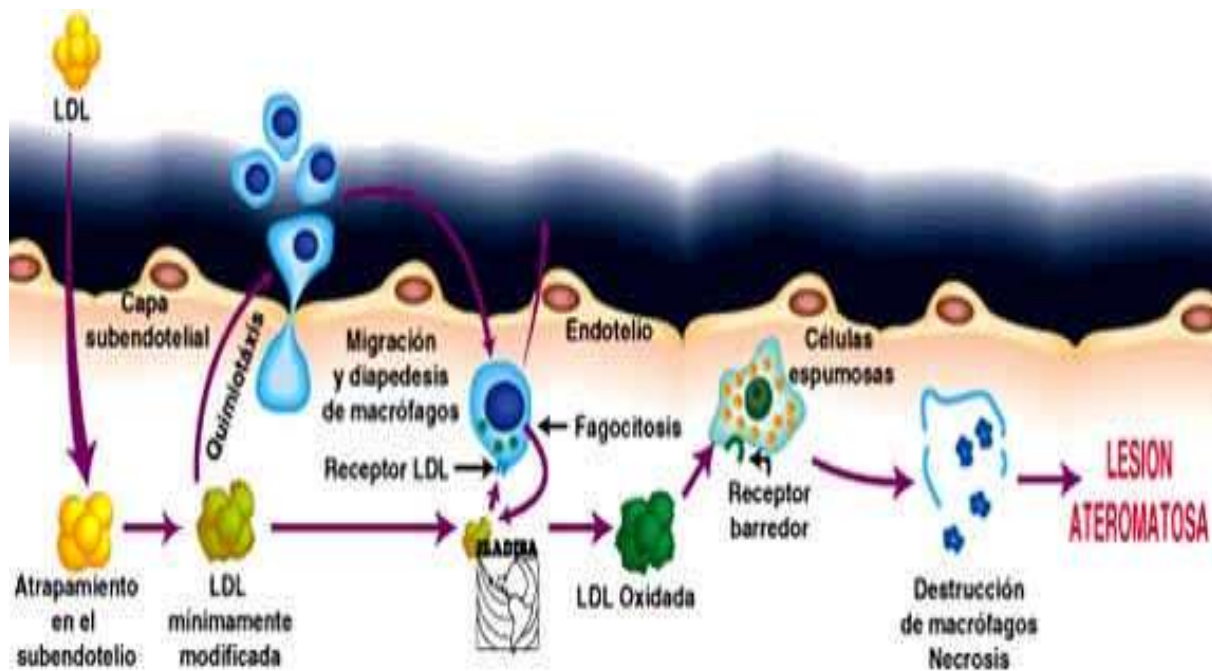


Figura 13. Formación de una lesión ateromatosa

Una vez en la íntima y atrapada en microdominios a bajas concentraciones de antioxidantes, aparecen fenómenos oxidativos que modifican los ácidos grasos, colesterol, fosfolípidos y apolipoproteína B, dando origen al "LDL mínimamente modificado". Hasta ahora, las sustancias responsables de este proceso no han sido bien caracterizadas, pero entre los principales candidatos se encuentran aniones

superóxido y tioles generados por los miocitos y el endotelio, así como derivados del metabolismo de leucotrienos y prostaglandinas. Los lípidos modificados a su vez son diversos e incluyen hidroperóxidos, lisofosfolípidos, oxisteroles y productos aldehídicos derivados de la degradación de ácidos grasos. (Devlin, 1998).

El LDL mínimamente modificado induce la producción de proteína quimiotáctica de monocitos 1 y factor estimulante de colonias monocito macrófagos, por parte de las células localizadas en la pared vascular. También estimula la secreción de interleucina 1 en los miocitos y la expresión de moléculas de adhesión intercelular en la superficie del endotelio. Esto estimula la migración, concentración y activación de macrófagos en la íntima, lo que produce aún mayor liberación de sustancias oxidantes dando origen al LDL oxidado.

En condiciones normales, los macrófagos poseen receptores específicos para LDL, los cuales intervienen en el proceso selectivo de endocitosis. Este mecanismo depende de la concentración de lipoproteínas en el interior de la célula, de tal forma que se detiene cuando los niveles intracelulares alcanzan un umbral crítico. Sin embargo, debido a los mecanismos de oxidación, la apolipoproteína B sufre modificaciones estructurales de tal magnitud que no es reconocido por tales receptores sino por "receptores barredores", que no están sujetos a fenómenos de retroalimentación negativa.

Así, penetran cantidades masivas de lípidos, que se acumulan en el citoplasma y confieren un aspecto característico al macrófago, dando origen a las células espumosas. Los macrófagos activados producen diversas citocinas y factores de crecimiento que potencian la cascada inflamatoria. Además, inducen la proliferación de músculo liso y depósito de colágeno, fenómenos todos relacionados con la maduración del ateroma.

En una etapa subsiguiente, tales compuestos terminan por destruir la célula, con liberación de su contenido hacia el espacio extracelular. Esto genera una reacción inflamatoria secundaria que aumenta el poder oxidativo del medio y perpetúa la cascada de fenómenos patológicos. El lugar ocupado por los macrófagos es reemplazado por una zona necrótica que confiere inestabilidad a la placa ateromatosa y favorece su ruptura, con la aparición consiguiente de fenómenos trombóticos locales.

Las moléculas LDL oxidadas también inducen alteraciones irreversibles en otras células de la pared vascular como los miocitos, con necrosis celular secundaria y escape de compuestos proinflamatorios, siguiendo un proceso similar al descrito con respecto a los macrófagos. Por último, bloquean la producción de óxido nítrico por parte del endotelio y son capaces de neutralizar el que efectivamente se genera. De esta forma inhiben los mecanismos protectores de vasodilatación, lo cual empeora la isquemia del territorio distal, promoviendo la aparición de fenómenos como angina o infarto agudo de miocardio.

3. INDICE DE CASTELLI

Los niveles plasmáticos de colesterol total y la lipoproteína de baja densidad LDL tienen relación directa con la enfermedad cardiovascular. La reducción de colesterol y de la lipoproteína de baja densidad LDL disminuye la incidencia de la enfermedad coronaria. La relación entre la lipoproteína de alta densidad HDL y la enfermedad coronaria es inversa. La relación entre niveles elevados de triglicéridos y la enfermedad cardiovascular es menos clara; la relación parece existir cuando se mira solamente el factor de riesgo, pero parece disminuir cuando se estudian otros parámetros al mismo tiempo.

4. RADICALES LIBRES

Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón (e-) desapareado en capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos.

Estos radicales recorren nuestro organismo intentando robar un electrón de las moléculas estables, con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica

Una vez que el radical libre ha conseguido robar el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre, por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células. La vida biológica

media del radical libre es de microsegundos; pero tiene la capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando un gran daño a las moléculas y a las membranas celulares. Los radicales libres no son intrínsecamente malos. De hecho, nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. Los radicales libres producidos por el cuerpo para llevar a cabo determinadas funciones son neutralizados fácilmente por nuestro propio sistema. Con este fin, nuestro cuerpo produce unas enzimas (como la catalasa o la dismutasa) que son las encargadas de neutralizarlos. Estas enzimas tienen la capacidad de desarmar los radicales libres sin desestabilizar su propio estado. (Salas, 2000).

En el proceso de auto-oxidación se pueden distinguir tres etapas esenciales.

1. **INICIACION:** Todo comienza con la producción de un radical activo original, como consecuencia de la agregación sufrida contra los ácidos grasos insaturados componentes de la membrana lipoproteica celular, con una súbita organización d sus dobles enlaces y pérdida de su disposición arquitectural.
2. **PROPAGACION:** Hay subsiguiente formación de radicales por el sucesivo ataque a las dobles uniones de los ácidos grasos constituyendo la lipidoperoxidación cuya consecuencia es una modificación mayor de la estructura de la membrana. La membrana

celular pierde así su flexibilidad y solidez con el daño subsecuente en sus funciones de barrera e información, formación de brechas iónicas, trastornos de la permeabilidad, alteración de la relación receptor-efector.

3. **TERMINACION:** La reacción en cadena muchas veces se detiene muy rápido, ya sea por sustancias protectoras llamadas “cazadores de radicales”, o por un fenómeno de recombinación en el curso del cual dos radicales más o menos idénticos se unen de nuevo por medio de sus electrones libres. (*Roskoski, 1997*).

4.1. FORMACION DE RADICALES LIBRES DE OXIGENO

Los casos, por ejemplo, en los que el metabolismo del producto químico induce o genera la formación de radicales libres del oxígeno (es el caso del paraquat), o bien da lugar a un determinado desequilibrio de oxido-reducción (Por ejemplo., el etanol).

En estos casos, el último responsable de la toxicidad no es ni el producto original ni alguno de sus metabolitos, sino una especie reactiva endógena, como el anión radical superóxido o el radical hidroxilo. Estas especies reactivas del oxígeno se generan de forma natural a partir del metabolismo basal, la respiración celular, los ciclos de oxidación microsomales y durante los procesos inflamatorios; sin embargo algunos tóxicos, como el paraquat, pueden sufrir ciclos de oxido-reducción que

incrementan esta generación natural produciendo un desequilibrio que viene en llamarse estrés oxidativo.

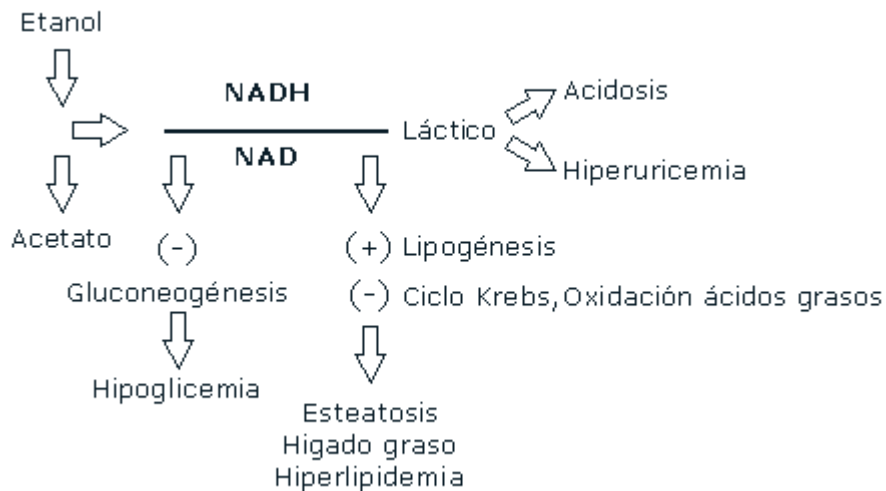


Figura 14. Formación de radicales libres de oxígeno

Los radicales libres pueden interaccionar con los lípidos insaturados de la membrana celular, produciendo peroxidación de los mismos y finalizando en una destrucción generalizada de la membrana. Además, pueden generarse productos estables de degradación de la membrana que dañen al genoma u otras estructuras celulares.

Existen distintos mecanismos de defensa contra la acción de los radicales libres, como los ofrecidos por la superóxido dismutasa, las glutatión peroxidasas o los tocoferoles. Sólo cuando la acción química sobrepasa estos mecanismos aparece el estrés oxidativo.

En el caso del etanol, numerosas alteraciones bioquímicas asociadas con el alcoholismo crónico son debidas a la formación excesiva de NADH que conlleva el metabolismo del alcohol. También es posible que algunos de estos efectos se vean incrementados por la presencia de radicales libres del oxígeno formados de forma concomitante o del mismo acetaldehído, verdadero metabolito reactivo producto de la oxidación hepática del etanol. (Viasalus, 2004).

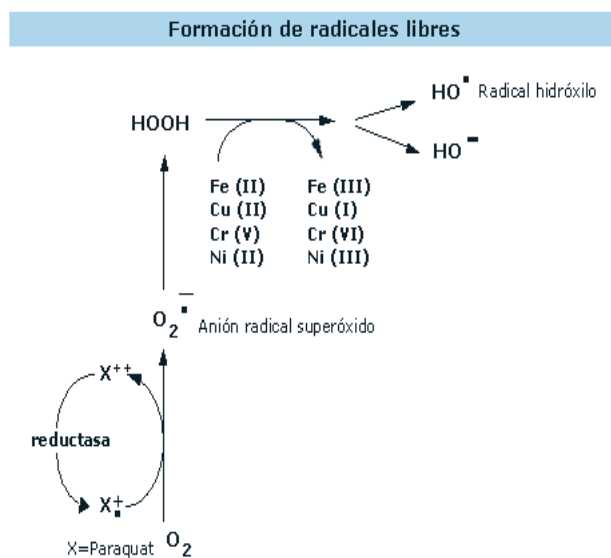


Figura 15. Formación de radicales libres.

4.1.1. Fuentes Fisiológicas:

Normalmente existen radicales libres en cantidad muy pequeña, siendo inmediatamente destruidos por enzimas específicas en el curso de ciertos fenómenos fisiológicos. Los radicales libres se originan en varios caminos:

1. Principalmente por medio de reacciones bioquímicas redox con oxígeno, que tiene lugar en el metabolismo celular normal.

La respiración celular es la principal fuente de energía (ATP) mediante el proceso de óxido-reducción que se realiza a nivel mitocondrial, formándose radicales libres que son captados por métodos fisiológicos.

Las prostaglandinas tienen su origen a partir de ácido araquidónico, el cual es liberado de los fosfolípidos de membrana por acción de la fosfolipasa A2. En el curso de esta síntesis son formados radicales hidroxilos (OH).

2. Por los fagocitos en una reacción inflamatoria controlada. Los polimorfonucleares, neutrófilos y monocitos que hacen parte de los leucocitos y los macrófagos tienen la función de defensa llamada fagocitosis. (Neve, 1989).

Estas células en estado de reposo consumen poco oxígeno. Al contacto con un cuerpo extraño fagocitable producen una invaginación de su membrana (fagosomas) encerrando así el material a destruir, aislándolo del resto del citoplasma. Esta estimulación de los fagocitos se acompaña de una aceleración en su consumo de oxígeno, llamada “explosión respiratoria” con la consecuente producción y liberación de radicales libres (anión superóxido) que por su reactividad destruyen a la partícula

extraña y tejidos adyacentes, desarrollándose así uno de los elementos principales del fenómeno inflamatorio.

3. En algunas ocasiones, como respuesta a la exposición a radiaciones ionizantes, rayos ultravioleta, contaminación ambiental, humo de cigarrillo, heperóxia, exceso de ejercicio e isquemia. (Loven, 1986).

Las reacciones oxidativas de desintoxicación son igualmente productoras de radicales libres. Los citocromos P450 descritos como proteínas responsables de biosíntesis y metabolismo del colesterol, ácidos biliares, participan igualmente en la desintoxicación de numerosas drogas (anestésicos) y químicos medio-ambientales (pesticidas, contaminantes). (Roskoski, 1997).

Las radiaciones ionizantes de la luz ultravioleta incluso de la luz de espectro visible producen radicales libres sin interrupción. Cuando una molécula absorbe un fotón de la luz UV cuya energía es inferior a su energía de ionización, ella deberá excitarse. Si la energía así almacenada es suficiente, podrá conducir a una ruptura de uniones y luego a la producción de radicales libres por diversos mecanismos.

4.2. SISTEMA ANTIOXIDANTE

Se define como antioxidante a cualquier sustancia que en pequeñas concentraciones retarde o inhiba la oxidación de un sustrato, o que disminuya la concentración total de O_2 , que prevenga la formación de radicales libres.

El organismo humano está dotado de defensas antioxidantes y otras que han sido sintetizadas por el hombre. (Zagoya, 1994.).

4.2.1. Antioxidantes Primarios: Previenen la formación de nuevos radicales libres, esto lo consigue convirtiendo los radicales libres existentes en moléculas menos perjudiciales antes de que puedan reaccionar, o evitando la formación de radicales libres a partir de otras moléculas. Por ejemplo:

Supéroxido dismutasa (SOD): Convierte O_2 en peróxido de hidrógeno, previniendo el estrés oxidativo.

Glutación preoxida (GP_x): Convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que forme radicales libres.

4.2.2. Antioxidantes Secundarios: Capturan los radicales, evitando las reacciones en cadena, ejemplos: Vitamina E, Vitamina C, betacaroteno, etc.

Las tres grandes pociones antioxidantes:

La vitamina C

¿Qué hace? Protege las arterias. Estimula el sistema inmunitario. Previene el cáncer, las enfermedades del pulmón y las cataratas.

¿Dónde se encuentra? Especialmente en frutas y verduras, entre ellas el pimiento y el pepino, el melón, la papaya, las fresas, las coles de bruselas, todos los cítricos, los kiwis, el brécol y los tomate.

¿Conviene tomar suplemento? Si no comes mucha fruta y verdura si es recomendable, ya que, además, no hay peligro: es una de las vitaminas más seguras.

La vitamina E

¿Qué hace? Es el suplemento vitamínico más importante para combatir los achaques de la edad. Bloquea la oxidación del colesterol malo y otros lípidos perjudiciales. Previene los infartos y el cáncer, evita el deterioro de las arterias. Incrementa las defensas. Protege al cerebro de enfermedades degenerativas.

¿Dónde se encuentra? En los aceites vegetales (soya, maíz y girasol) frutos secos, semillas y cereales.

¿Conviene tomar un suplemento? Si, en cápsulas de aceite de germen de trigo, por ejemplo, porque no consumes suficiente en los alimentos.

El betacaroteno

¿Qué hace? Posee virtudes antiedad extraordinarias al transformarse en el organismo en vitamina A que estimula el sistema inmunitario. Previene el cáncer de pulmón, estómago y mama, previene infartos, bloquea la oxidación del colesterol que taponan las arterias y aumenta las defensas.

¿Dónde se encuentra? En zanahorias, albaricoques, espinacas, zumo de tomate, calabaza, melón y brécol preferiblemente crudas o cocinadas al vapor.

¿Conviene tomar suplemento? Sí, de 10 a 15 miligramos al día, ya que es una de las vitaminas menos tóxicas.

4.2.3. Otros Antioxidantes

El Zinc:

Presente en moluscos, especialmente las ostras. También en carnes magras, cereales y frutos secos.

El Magnesio:

Presente en frutos secos, especialmente almendras, avellanas, piñones, cacahuetes, nueces y anacardos. También en cereales y legumbres.

El Selenio:

En las pipas de girasol, la carne, pescado y ajo.

El Glutati3n:

Uno de los antioxidantes m1s fascinantes, un amino1cido natural de tu dieta. En frutas y verduras.

El Coenzima Q-10:

Sustancia natural que produce tu cuerpo, se encuentra en alimentos como pescados azules (caballa y sardinas) en v1sceras (coraz3n, h1gado y ri1ones) en la carne, aceite de soja y cacahuetes.

Antioxidantes Terciarios: Reparar las biomol1culas da1adas por los radicales libres. Incluyen reparadoras de ADN y la metionina sulf3xido reductasa. (*Zambrano, 2003*).

4.3. RADICALES LIBRES Y DIABETES MELLITUS

Tradicionalmente, la hiperglicemia crónica se ha considerado como la génesis directa de las alteraciones metabólicas y moleculares responsables de las manifestaciones tardías de la diabetes, esto debido a varios procesos como la glicosilación no enzimática de proteínas, la hiperinsulinemia, glucotoxicidad por la generación exagerada de sorbitol y como se ha postulado más recientemente, por un índice oxidación/antioxidación alterado conlleva a la producción excesiva de radicales libres de oxígeno (RLO).

Son varias las vías por las cuales la hiperglicemia puede ocasionar aumento en la producción de RLO, pero dos de ellas merecen especial mención:

1. La hiperglicemia crónica favorece la autoxidación de la glucosa con formación de enediones y radical libre hidroxilo (el más potente agente oxidativo conocido).
2. La glicosilación no enzimática de proteínas puede afectar (por la misma glicosilación) a enzimas claves en los procesos de eliminación de RLO como la catalasa, la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión deshidrogenada.

El aumento de los RLO ocasiona graves disturbios en la dinámica metabólica de muchos tejidos, pero es de gran relevancia el hecho que causan:

a. Un aumento en la oxidación de las LDL que conduce a la aceleración del fenómeno aterogénico.

b. Un aumento en la oxidación de la membrana de las células endoteliales, favoreciendo a la disfunción de las mismas y al desarrollo de hipertensión arterial y microangiopatía diabética.

c. Barrida de óxido nítrico, uno de los principales agentes vasodilatadores y antiagregantes en nuestro organismo.

d. Una rápida desaparición de vitaminas antioxidantes en su forma activa, lo que favorece la generación de más radicales libres. (*Bermudez Pirel, 1994*).

5. METODOLOGIA

DISEÑO MUESTRAL

Este estudio se llevó a cabo con un grupo de 60 pacientes de los cuales 20 son saludables, 20, diabéticos tipo 2 controlados y 20 no controlados, de similares condiciones socio-económicas, que oscilan entre 40 y 80 años (hombres y mujeres) a los cuales se les realizará la medición de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

El tamaño de la muestra se seleccionó teniendo en cuenta que las variables del perfil lipídico se distribuyen en forma normal, por lo cual se recomienda tamaños de muestra superior a 25, por eso la elección de 60 pacientes es un número adecuado.

Proceso de selección

El grupo a experimentar se seleccionó en la Asociación de Diabetes de la ciudad de Bogotá D.C, los cuales, cumplieron con los criterios de inclusión a saber:

- ✓ Pacientes Diabéticos controlados:
 - Hb A1c menor o igual a 7% (reciente. Máximo 3 meses)
 - Diagnóstico de diabetes mayor a 6 años
 - No fumadores, no alcohólicos
 - Sin cirugías recientes (máximo 4 meses)

- Sin diagnóstico reciente de: retinopatía, nefropatía, úlceras en extremidades inferiores, artritis reumatoidea, lupus, enfermedades del colágeno, infarto cerebral o agudo del miocardio, cáncer o infección grave.

- ✓ Pacientes diabéticos no controlados:
 - Hb A1c mayor a 7.0 %
 - Diagnóstico de diabetes mayor a 6 años
 - No fumadores, no alcohólicos
 - Sin cirugías recientes (máximo 4 meses)
 - Sin diagnóstico reciente de: retinopatía, nefropatía, úlceras en extremidades inferiores, artritis reumatoidea, lupus, enfermedades del colágeno, infarto cerebral o agudo del miocardio, cáncer o infección grave.

- ✓ Grupo control (personas saludables): fueron seleccionados al azar, teniendo en cuenta que cada uno de ellos cumplieron los siguientes requisitos:
 - Edad (18-50 años)
 - Glicemia (VN 70-109)
 - No hipoglicémicos
 - No fumadores
 - No alcohólicos
 - GPx, SOD, antioxidantes totales en valores normales

- Sin ninguna infección grave, cirugía o diagnóstico de alguna enfermedad reciente.

PROCEDIMIENTO

A todas las personas que formaron parte del estudio, se les realizó una encuesta donde se interrogó sobre su talla, peso, edad, antecedentes familiares, medicamentos que actualmente ingieren, hábitos de vida y los criterios de inclusión, algunos de éstos fueron tomados de la historia clínica de los pacientes diabéticos (previa aprobación del comité de Bioética). Se les comunicó acerca de las características e importancia del estudio y se obtuvo su consentimiento por escrito, el cual, sigue las directrices establecidas por la legislación colombiana.

La toma de muestra se realizó mediante venopunción directa con el sistema venoject®, utilizando agujas múltiples y tubos con anticoagulante heparina.

En la toma de muestra se tuvo en cuenta las condiciones preanalíticas mundialmente establecidas para este tipo de determinaciones: ayuno de 10-12 horas, no tener modificaciones en la hemoglobina glicosilada recientemente (tres meses máximo), evitar ejercicios fuertes, etc.

Estadística

Para el análisis estadístico se usó la prueba t de student de dos muestras suponiendo varianzas desiguales como significativo un $P < 0.05$.

Los analitos estudiados y los fundamentos de las técnicas se describen a continuación:

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1c (Laboratorios Bayer)

Técnica: HIAR, CH.E, 1998.

En éste análisis se determina la concentración de HbA1c, la concentración de hemoglobina total y la relación entre ambas, que se informa como porcentaje de HbA1c.

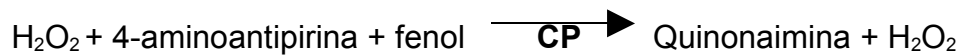
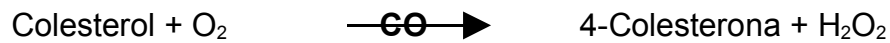
La HbA1c se determina en un Sistema DCA 2000, que utiliza la inhibición de la aglutinación de partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal de ratón, específico para HbA1c. Esta reacción de aglutinación produce un incremento de la dispersión de luz, que se mide como un incremento de la absorbancia a 531nm.

COLESTEROL TOTAL (CHOD-PAP Laboratorios Bayer)

Técnica: ALLAIN Y TARBUTTON

El colesterol y sus ésteres son separados de las lipoproteínas por detergentes. Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la colesterol esterase (Col Est). El colesterol libre existente, conjuntamente con el producto de ésta reacción, es

oxidado por la colesterol oxidasa (CO) a colestona y peróxido de hidrógeno. Este último en presencia de peroxidasa (CP), oxida el cromógeno (4-aminofenazona/fenol) a un compuesto de color rojo.

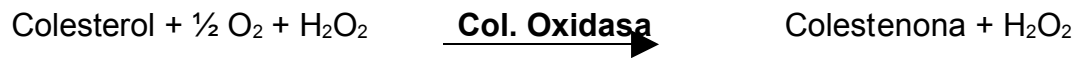


COLESTEROL HDL: (Bayer S.A.)

Técnica: LOPES VIRELLA Y RICHMOND

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se separan de quilomicrones, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por la adición de un reactivo de precipitación (ácido fosfotungstico-cloruro de magnesio) al suero o plasma. Después de centrifugar se determina el contenido del colesterol en la fracción HDL que permanece en el sobrenadante por método colorimétrico-enzimático utilizando colesterol estearasa, colesterol oxidasa, peroxidasa y el cromógeno 4-aminofenazona/fenol.





COLESTEROL – LDL : (Bayer S.A.)

Técnica: BURSTEIN Y SAMOILLE

Las LDL precipitan específicamente mediante heparina en el punto isoeléctrico pH: 5.2. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de muy baja densidad (VLDL) permanecen disueltas en el sobrenadante. El colesterol unido a las LDL se determina utilizando enzímico de colesterol. Por la diferencia entre el colesterol total y el determinado en el sobrenadante se obtiene el colesterol unido a la LDL.

TRIGLICÉRIDOS: (Bayer S.A.)

Técnica: EGGSTEIN Y FOSSATI

El glicerol liberado en la hidrólisis de los triglicéridos catalizado por la lipoprotein lipasa, se convierte mediante la glicerol quinasa, en glicerol-3-fosfato, que se oxida a dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno en presencia de glicerol fosfato oxidasa. Ante la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida al cromógeno (ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfónico-4-aminofenazona) a un compuesto de color rojo.

Triglicéridos + H₂O₂ ~~—LIPASA~~ glicerol + ácidos grasos

Glicerol + ATP ~~—glicerol quinasa~~ Glicerol-3P +ADP

Glicerol-3p + O₂ ~~—g3p-oxidasas~~ dihidroxiacetona-P + H₂O₂

2H₂O₂+4-aminoantipirina+4-Clorofenol ~~—peroxidasas~~ Quinonaimina + 4H₂O

- Los cálculos para la medición de VLDL se realizaron mediante la fórmula TG/5, ya que los triglicéridos no exceden el valor de 400 mg/dL.

Las muestras se procesarán por duplicado y se les realizará control de calidad utilizando sueros controles de concentración conocida (SERA-CHEK laboratorios Bayer).

Las valoraciones de los parámetros del perfil lipídico se realizarán en el laboratorio de la Especialización en Bioquímica Clínica en un instrumento RA-50 (Laboratorios Bayer).

RESULTADOS

Este estudio pretendió comparar algunos parámetros del perfil lipídico (colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos) en pacientes diabéticos tipo 2 controlados y no controlados e individuos sanos seleccionados en Bogotá D.C.

La tabla 1, 2, 3 muestran los promedios y desviaciones estándar del perfil lipídico valorado (mg/dL) y de hemoglobina glicosilada (HbA1c %) de individuos sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados y, en la Gráfica 1 se comparan los promedios del perfil lipídico y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL). La Gráfica 2 confronta las medias del porcentaje (%) de HbA1c.

Tabla 1. Valores individuales, promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicéridos (mg/dL), y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL) en individuos sanos en Bogotá D.C.

		V. R.	< 7%	< 200	< 110	HOM:>35 MUJ: >45	< 150	<30	≤4,5	≤ 3,5
Sanos	Edad	Género	HbA1C	Col T.	C-LDL	C-HDL	TG	VLDL	Col/HDL	LDL/HDL
1	21	F	4,9	138	71	40	129	25,8	3,5	1,8
2	21	F	5	178	108	42	130	26	4,2	2,6
3	21	F	3,9	169	92	50	131	26,2	3,4	1,8
4	23	F	4,1	183	119	38	127	25,4	4,8	3,1
5	34	M	5	200	128	44	135	27	4,5	2,9
6	25	F	4,7	195	113	62	99	19,8	3,1	1,8
7	30	M	5,1	161	86	49	129	25,8	3,3	1,8
8	25	F	6	151	74	52	122	24,4	2,9	1,4
9	30	F	4,9	200	135	40	121	24,2	5,0	3,4
10	25	F	5,1	199	123	48	135	27	4,1	2,6
11	28	F	4,5	155	71	58	124	24,8	2,7	1,2
12	22	F	4,3	176	96	58	107	21,4	3,0	1,7
13	23	F	4,9	162	92	46	115	23	3,5	2
14	28	F	5,3	157	76	54	133	26,6	2,9	1,4
15	23	F	5,5	160	80	62	84	16,8	2,6	1,3
16	27	F	4,3	186	117	50	93	18,6	3,7	2,3
17	23	F	4,5	142	59	56	132	26,4	2,5	1,1
8	22	F	6	156	87	54	70	14	2,9	1,6
19	22	F	5,5	197	120	48	133	28,4	4,1	2,5
20	33	F	6	142	76	38	132	26,4	3,7	2
	X		5,0	170,3	96,15	49,40	119,05	23,9	3,5	2
	S		0,6	20,9	22,5	7,6	18,7	3,8	0,7	0,7

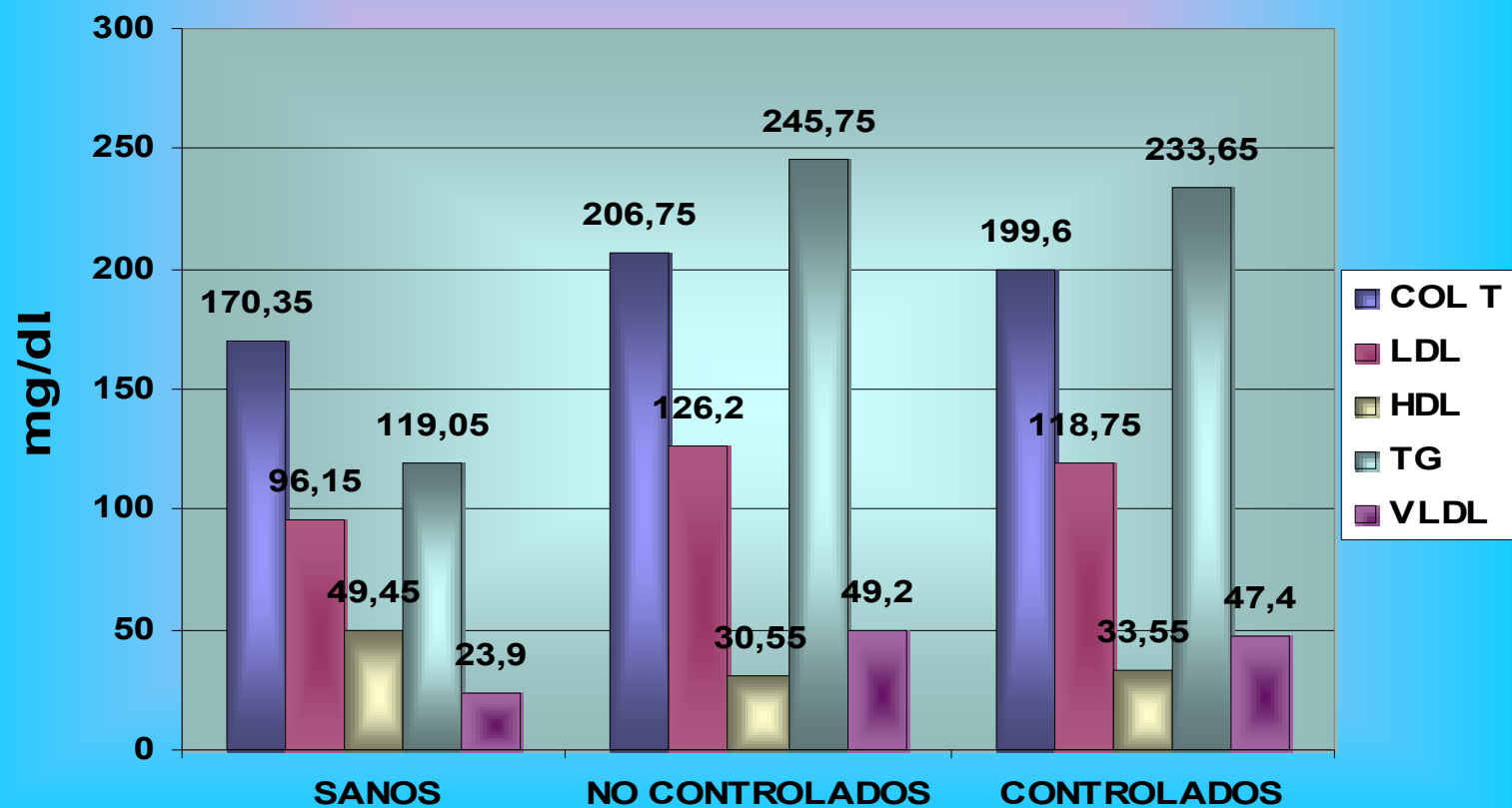
Tabla 2. Valores individuales, promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicéridos (mg/dL), y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL) en diabéticos no controlados en Bogotá D.C.

		V.R.	< 7%	< 200	< 110	HOM:>35 MUJ:>45	< 150	<30	≤ 4,5	≤ 3,5
No controlados	Edad	Género	HbA1C	Col T.	C-LDL	C-HDL	TG	VLDL	Col/HDL	LDL/HDL
1	40	M	11,4	185	105	25	276	55.2	7,4	4,2
2	50	M	12	195	126	43	131	26.2	4,5	2,9
3	43	M	8,9	305	226	28	257	51.4	10,9	8,1
4	52	M	7,4	170	95	35	197	39.4	4,9	2,7
5	48	F	9,6	190	42	19	649	129.8	10,0	2,2
6	45	F	7,5	158	92	22	214	42.8	7,2	4,2
7	40	F	10	204	126	28	250	50	7,3	4,5
8	49	F	8,3	227	143	27	287	57.4	8,4	5,3
9	48	F	7,4	142	58	32	192	38.4	4,4	1,8
10	47	M	10,7	207	139	33	177	35.4	6,3	4,2
11	45	M	11,1	118	40	36	210	42	3,3	1,1
12	53	M	9,8	249	174	30	227	45.4	8,3	5,8
13	61	M	9,6	205	120	31	272	54.4	6,6	3,9
14	57	F	10,7	242	158	36	235	47	6,7	4,4
15	68	F	11,4	178	99	32	231	46.2	5,6	3,1
16	56	F	14,3	180	98	29	263	52.6	6,2	3,4
17	50	F	8,6	256	187	33	179	35.8	7,8	5,7
18	48	F	7,3	259	188	31	196	39.2	8,4	6,1
19	45	M	11,2	248	170	31	230	46	8,0	5,5
20	60	M	12,1	217	138	30	242	48.4	7,2	4,6
	X		10,0	206,7	126,2	30,5	245,7	49.2	7,0	4,2
	S		1,9	46,1	50,8	5,4	105,3	21.1	1,9	1,7

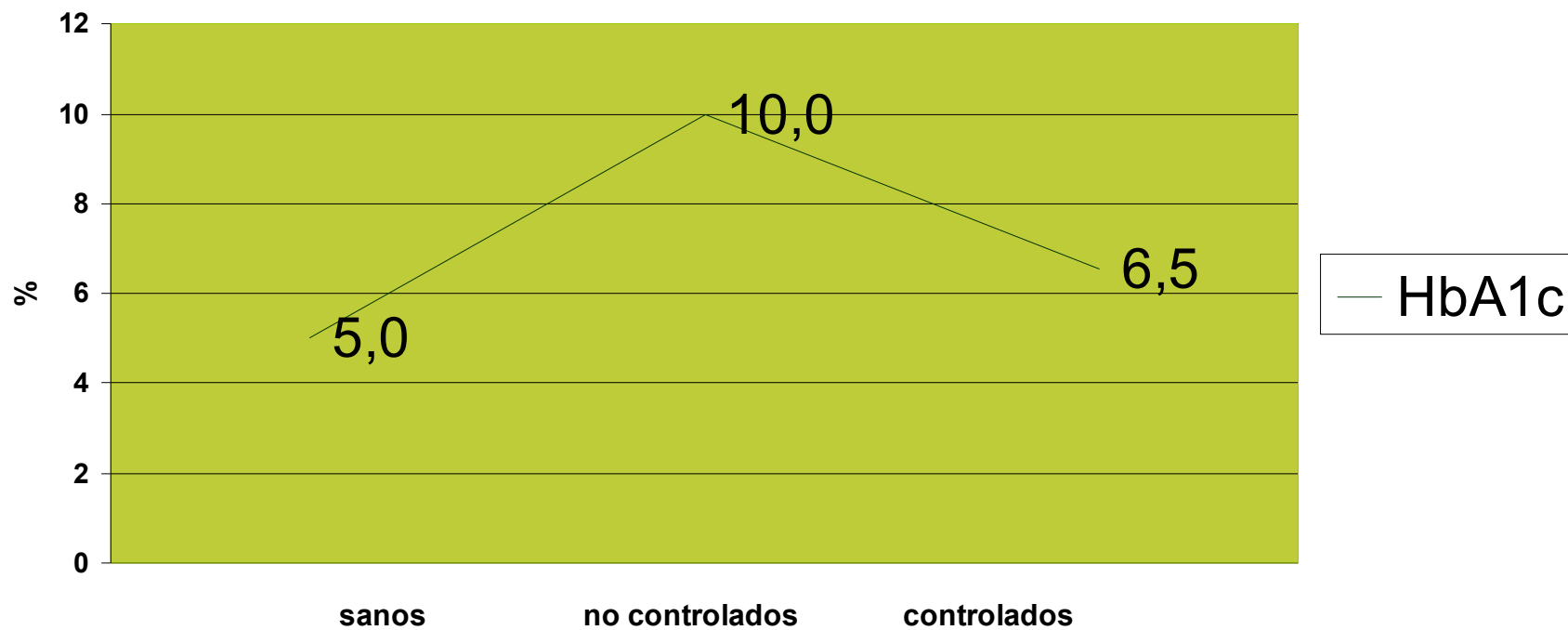
Tabla 3. Valores individuales, promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicéridos (mg/dL), y los índices predictivos de aterogenicidad de Castelli (Col/HDL y LDL/HDL) en diabéticos 2 controlados en Bogotá D.C.

		V.R.	< 7%	< 200	< 110	HOM:>35 MUJ: >45	< 150	<30	≤4,5	≤ 3,5
Controlados	Edad	Género	HbA1C	Col T.	C-LDL	C-HDL	TG	VLDL	Col/HDL	LDL/HDL
1	50	M	6,7	184	117	40	130	26	4,6	2,9
2	56	F	6,2	205	118	30	280	56	6,8	3,9
3	46	F	6,8	159	96	33	145	29	4,8	2,9
4	43	M	6,7	215	138	30	235	47	7,2	4,6
5	48	F	6,2	180	122	38	96	19,2	4,7	3,2
6	53	F	6,6	198	114	33	252	50,4	6,0	3,5
7	47	F	6,5	247	169	31	233	46,6	8,0	5,5
8	58	F	6,9	195	109	33	264	52,8	5,9	3,3
9	59	F	6,6	232	156	39	185	37	5,9	4
10	45	F	6,8	212	103	24	423	84,6	8,8	4,3
11	43	M	6,3	159	52	30	386	77,2	5,3	1,7
12	60	F	6,6	233	158	33	209	41,8	7,1	4,8
13	61	F	6,9	216	151	42	113	22,6	5,1	3,6
14	58	F	6,7	264	147	30	432	86,4	8,8	4,9
15	57	M	6,3	184	80	29	371	74,2	6,3	2,8
16	42	M	5,3	176	100	37	191	38,2	4,8	2,7
17	48	F	6,3	219	149	32	189	37,8	6,8	4,7
18	41	M	7	182	94	31	280	56	5,9	3
19	56	F	6,6	176	112	43	99	19,8	4,1	2,6
20	50	M	6,4	156	90	33	160	32	4,7	2,7
	X		6,5	199,6	118,7	33,5	233,6	47,4	6,0	3,6
	S		0,4	30,0	30,1	4,8	103,9	20,8	1,4	1

GRAFICA 1. MEDIAS DE LOS PARAMETROS DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y TRIGLICERIDOS EN INDIVIDUOS SANOS (n=20), DIABETICOS TIPO 2 NO CONTROLADOS (n=20) Y CONTROLADOS (n=20) EN BOGOTA D.C.



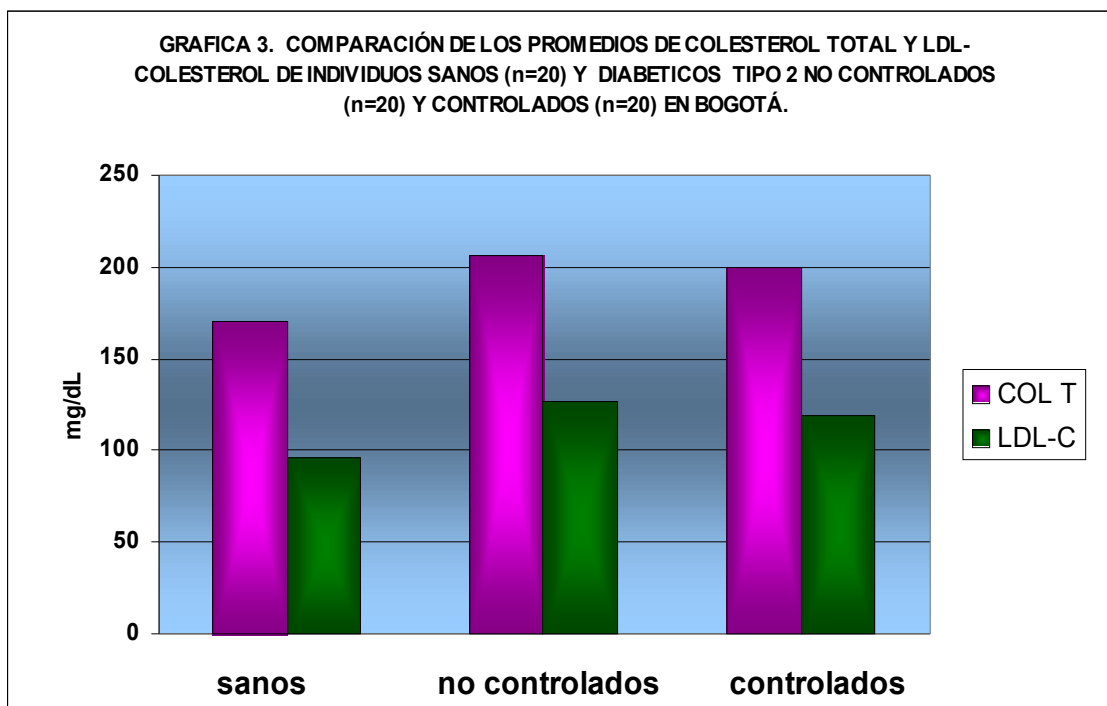
Gráfica 2. COMPORTAMIENTO DE HbA1c (%) EN INDIVIDUOS SANOS (n=20) Y DIABETICOS TIPO 2 NO CONTROLADOS (n=20) Y CONTROLADOS (n=20) EN BOGOTA D.C.



La Tabla 4 y la Gráfica 3 muestra el consolidado del colesterol total y las LDL-C de los pacientes en estudio.

TABLA 4. Promedio (mg/dL) y desviación estándar de colesterol total, LDL-C de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá D.C.

	Colesterol total		LDL-C	
	X	S	X	S
Pacientes sanos	170	±20,9	96,15	±22,5
Controlados	200	±30,0	118,9	±30,1
No controlados	207	±46,1	126,0	±50,8
VR	<200		<110	

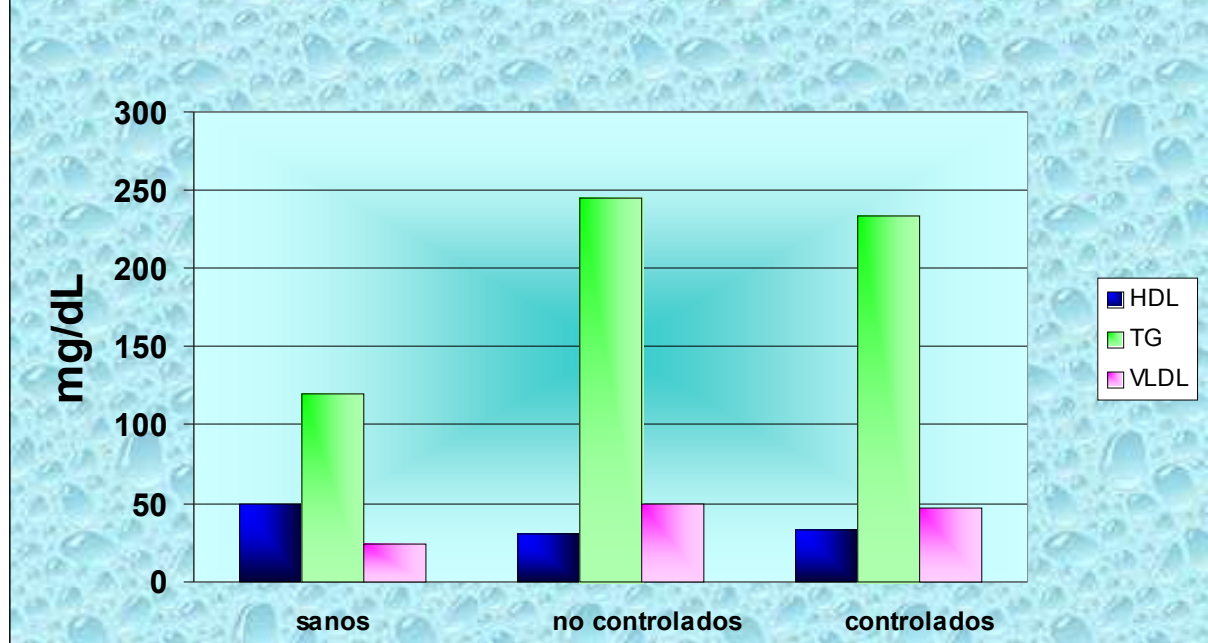


El consolidado de los promedios de triglicéridos, HDL-C y VLDL-C de describen en la Tabla 5 y Gráfica 4 donde se muestra un incremento de triglicéridos y VLDL-C y un descenso de HDL-C en diabéticos tipo 2 controlados y no controlados.

TABLA 5. Promedio (mg/dL) y desviación estándar de triglicéridos, HDL-C y VLDL-C de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá D.C.

	Triglicéridos		HDL-C		VLDL-C	
	X	S	X	S	X	S
Pacientes sanos	119,05	18,7	49,5	7,6	23,9	3,8
No Controlados	245,8	105,3	30,6	5,4	49,2	21,1
Controlados	236,8	103,9	33,4	4,8	47,4	20,8
VR	<150		HOM:>35 MUJ:>45		<30	

Gráfica 4. Comparación de los promedios de HDL-colesterol, triglicéridos y VLDL de individuos sanos(n=20) y diabéticos tipo 2 no controlados(n=20) y controlados(n=20)



Los resultados observados en el perfil lipídico valorados de los diabéticos tipo 2 (controlados y no controlados) permitieron clasificarlos en tres grupos (normolipídicos, tipo IIb y tipo IV), siguiendo la clasificación fenotípica recomendada por Fredickson, Levy y Lee (1974).

Se organizaron los pacientes en dos grupos: pacientes no controlados (grupo A), pacientes controlados (grupo B).

El grupo 1 A está conformado por aquellos pacientes no controlados clasificados en el tipo II b (Tabla 6). Estos pacientes (n=12), presentan el aspecto del suero antes después de refrigerar ligeramente turbio e incrementos de triglicéridos, de VLDL-C, de colesterol total, de LDL-C y de las relaciones COL/HDL y LDL/HDL y disminución de HDL-C.

TABLA 6. Diabéticos tipo 2 no controlados clasificados como fenotipo IIb.

	COL	TG	LDL-C	HDL-C	VLDL	COL/HDL	LDL/HDL
X	230,1	228,7	152,3	30,8	45,7	7,5	5,0
S	40,1	36,1	42,5	2,5	7,2	1,5	1,5
VR	<200	<150	<110	HOM:>3	<30	≤4,5	≤3,5
				5			
				MUJ:>45			

El grupo 2A (Tabla 7), muestra los pacientes no controlados (promedios y desviación estándar) que se pueden incluir dentro del grupo IV ya que exhiben el aspecto del suero antes y después de refrigerar turbio aumento de triglicéridos, de VLDL-C, de la relación COL/HDL y LDL/HDL, normalidad del colesterol y de LDL-C y, disminución de las HDL-C.

TABLA 7. Diabéticos tipo 2 no controlados clasificados como fenotipo IV.

	COL	TG	LDL-C	HDL-C	VLDL	COL/HDL	LDL/HDL
X	200	251,8	126,2	29,9	50,4	7,1	4,2
S	46,0	101,6	50,9	4,4	20,3	1,8	1,7
VR	<200	<150	<110	HOM:>3	<30	≤4,5	≤3,5
				5			
				MUJ:>45			

El grupo 1B se encuentran aquellos pacientes controlados (n=6) que exhiben un perfil lipídico y la relación COL/HDL y LDL/HDL normal, los promedios y desviaciones estándar se encuentran ubicados en la tabla 8.

TABLA 8. Diabéticos tipo 2 controlados clasificados como Normolipémicos.

	COL	TG	LDL-C	HDL-C	VLDL	COL/HDL	LDL/HDL
X	174,8	117,5	111,8	38,5	23,5	4,6	2,9
S	11,0	23,9	11,3	4,2	4,8	0,3	0,2
VR	<200	<150	<110	HOM:>3 5 MUJ:>45	<30	≤4,5	≤3,5

El grupo 2 B muestra los pacientes controlados que según análisis lipídico permitió la clasificación en el tipo II b, mostrado en la tabla 9, estos pacientes (n=9) presentan colesterol total, LDL-C, triglicéridos, VLDL-C y la relación COL/HDL y LDL/HDL aumentados lo cuál confiere al suero un aspecto turbio. Se observa además que las HDL-C están disminuidas.

TABLA 9. Diabéticos tipo 2 controlados clasificados como fenotipo IIb.

	COL	TG	LDL-C	HDL-C	VLDL	COL/HDL	LDL/HDL
X	227,0	225,4	143,2	32,3	51,1	7,2	4,5
S	18,9	107,6	20,7	5,3	21,5	1,2	0,6
VR	<200	<150	<110	HOM:>35 MUJ:>45	<30	≤4,5	≤3,5

El grupo 3 B observado en la tabla 10 muestra los pacientes controlados (n= 7) que pertenecen al tipo IV dentro de la clasificación, ya que estas personas tienen los triglicéridos, las VLDL-C y la relación COL/HDL aumentados y el colesterol, las LDL-C y la relación LDL/HDL están dentro de los valores referenciados. El aspecto del suero es ligeramente turbio.

TABLA 10. Diabéticos tipo 2 controlados clasificados como fenotipo IV.

	COL	TG	LDL-C	HDL-C	VLDL	COL/HDL	LDL/HDL
X	185,6	289,1	95,3	31,9	57,8	5,9	3,0
S	15,5	68,2	23,0	2,7	13,6	0,7	0,7
VR	<200	<150	<110	HOM:>3 5 MUJ:>45	<30	≤4,5	≤3,5

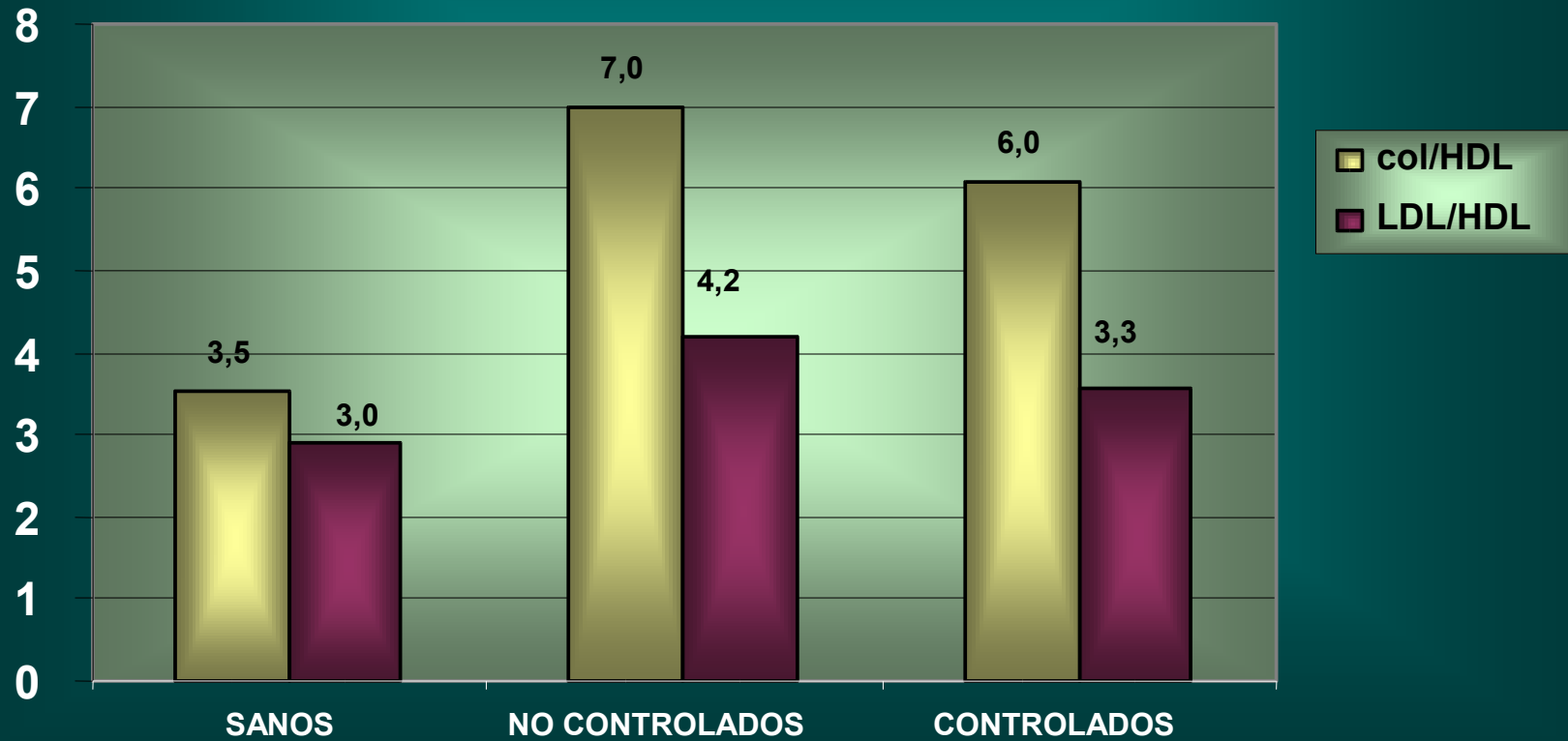
Al efectuar los índices predictivos de aterogenicidad ideados por Castelli y col. se observa que tanto los pacientes no controlados como los controlados exhiben en promedio relaciones anormales, lo que los sitúa como candidatos de riesgo aterogénico y cardiovascular, como se muestra en la tabla 11 y la gráfica 5.

TABLA 11. Índices de Castelli de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá D.C.

	COL T/HDL		LDL/HDL	
	X	S	X	S

Pacientes sanos	3,5	$\pm 0,7$	2,0	$\pm 0,6$
Controlados	6,0	$\pm 1,4$	3,3	$\pm 1,0$
No Controlados	7,0	$\pm 1,9$	4,2	$\pm 1,7$
VR	$\leq 4,5$		$\leq 3,5$	

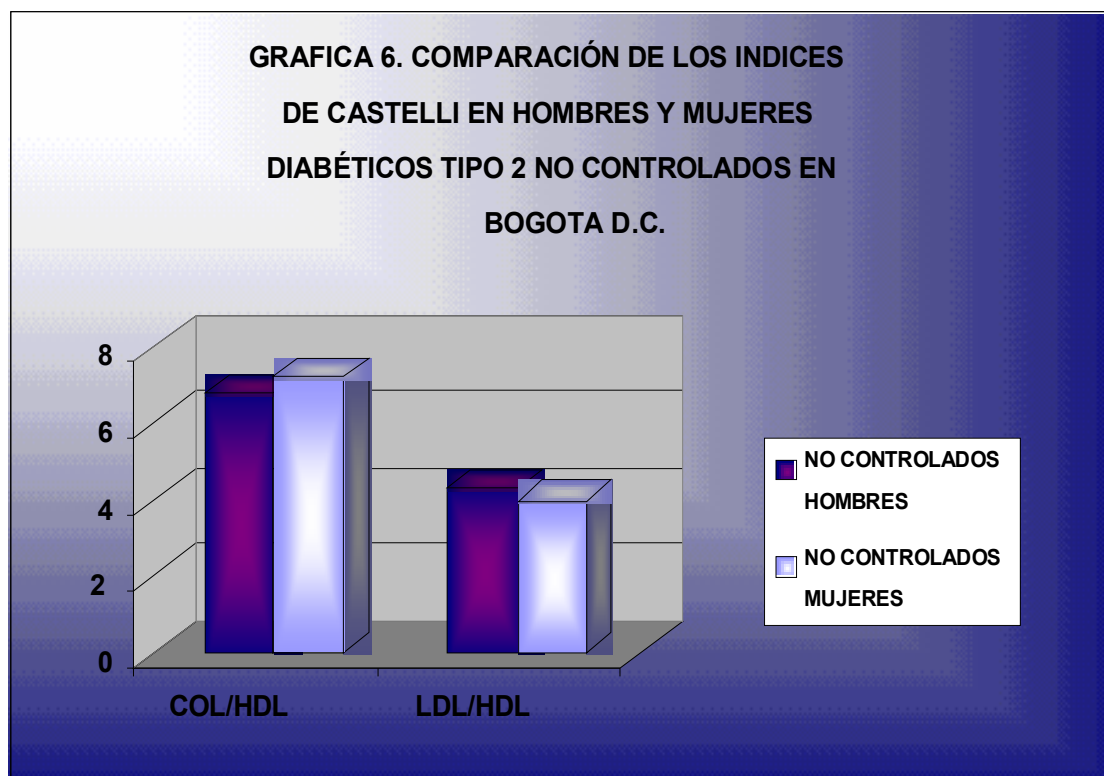
**GRAFICA 5. INDICES PREDICTIVOS DE
ATEROGENICIDAD DE PACIENTES SANOS,
DIABETICOS TIPO 2 NO CONTROLADOS Y
CONTROLADOS EN BOGOTA D.C.**



La tabla 12 y la gráfica 6 muestran la comparación de los promedios y desviaciones estándar de los índices de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 no controlados, en donde se puede observar que la relación COL/HDL es más alta en las mujeres y la relación LDL/HDL es más alta en los hombres.

Tabla 12. Índices de Castelli en hombres y mujeres diabéticos no controlados.

	COL/HDL	LDL/HDL
X (HOMBRES)	6.8	4.3
X (MUJERES)	7.2	4.0
S (HOMBRES)	2.1	1.8
S (MUJERES)	1.7	1.5

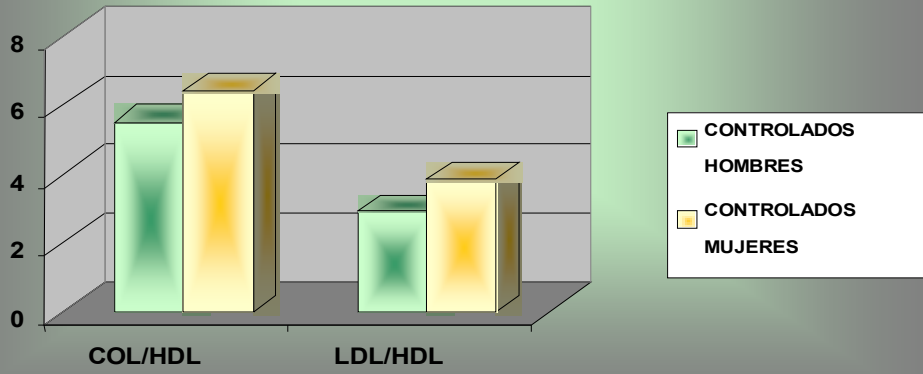


La tabla 13 y gráfica 7 muestran la comparación de los promedios y desviaciones estándar de los índices de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 controlados en donde se puede observar que las mujeres tienen una proporción de COL/HDL y LDL/HDL más alta que en los hombres.

Tabla 13. Índices de Castelli en hombres y mujeres diabéticos tipo 2 controlados.

	COL/HDL	LDL/HDL
X (HOMBRES)	5,5	2,9
X (MUJERES)	6,4	3,9
S (HOMBRES)	1,0	0,9
S (MUJERES)	1,5	0,9
VR	≤4,5	≤3,5

GRAFICA 7. COMPARACION DE LOS INDICES DE CASTELLI EN HOMBRES Y MUJERES DIABÉTICOS TIPO 2 CONTROLADOS EN BOGOTA D.C.



En la tabla 14 y gráfica 8 se muestran los promedios de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos de diabéticos no controlados clasificados por género en donde se puede observar que hay diferencia significativa en éstos parámetros.

Tabla 14. Promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C,

		Diabéticos no controlados			
P		Hombres		Mujeres	
		X	S	X	S
CT	0,78	209,36	47,98	203,56	43,46
LDL-C	0,53	132,64	47,86	118,33	53,27
HDL-C	0,23	31,82	4,87	29,00	5,48
VLDL-C	0,31	44,89	8,70	54,36	29,13
TG	0,31	224,45	43,50	271,78	145,03

VLDL-C y triglicéridos en diabéticos tipo 2 no controlados clasificados por género.

GRAFICA 8. COMPARACIÓN DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C, HDL-C, VLDL-C Y TRIGLICERIDOS ENTRE HOMBRES Y MUJERES DIABÉTICOS TIPO 2 NO CONTROLADOS EN BOGOTÁ D.C.

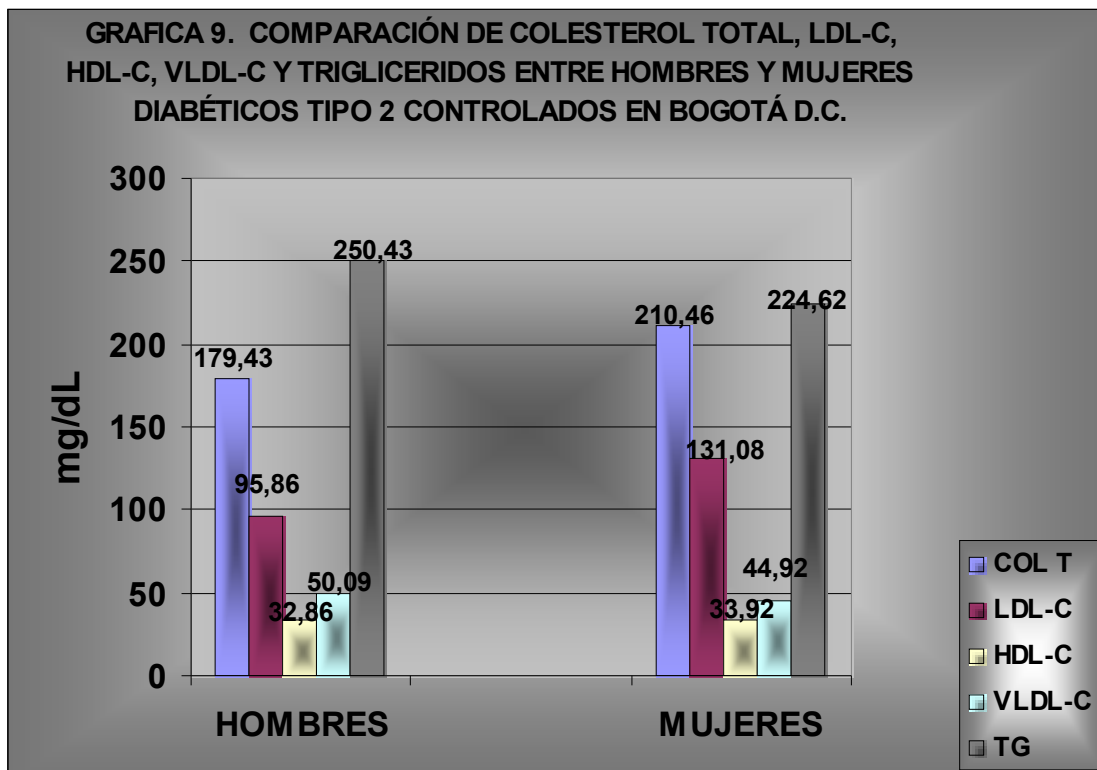


En la tabla 15 y gráfica 9 se muestran los promedios de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos de diabéticos controlados clasificados por género, en donde se puede observar que hay diferencia significativa en éstos parámetros.

Tabla 15. Promedios y desviaciones estándar de colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos en diabéticos tipo 2 controlados clasificados por género.

	p	Diabéticos controlados			
		Hombres		Mujeres	
		X	S	X	S
CT	0,11	179,93	19,54	210,46	29,53
LDL-C	0,05	95,86	27,24	131,08	24,45
HDL-C	0,62	32,86	4,14	33,92	5,28
VLDL-C	0,37	50,09	20,04	44,92	21,76

TG	0,37	250,43	100,20	224,62	108,78
----	------	--------	--------	--------	--------



ANÁLISIS DE VARIANZA

Poblaciones: 3 grupos (sanos, pacientes diabéticos tipo 2 controlados y no controlados)

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

Hi: por los menos 2 poblaciones difieren significativamente

TABLA 16. Muestra Valores P (valores de probabilidad)

Parámetro	Valor P
HbA1c	6,21678E-19
Colesterol total	0,0025
Colesterol LDL	0,028
Colesterol HDL	2,332E-14
VLDL	1,66E-105
Triglicéridos	1,544E-05
COL/HDL	4,366E-10
LDL/HDL	3,10E-07

- *Cuando $P < 0.05$ se rechaza H_0 .*

En la comparación entre pacientes controlados y no controlados, usando $P < 0.05$ se detectan diferencias significativas en todos los parámetros.

Se realizó una prueba adicional (PRUEBA DE TUKEY) para determinar si existe o no diferencia significativa entre pares de grupos.

Se tomaron 3 grupos y se compararon por pares en cuanto al perfil lipídico, utilizando la prueba de TUKEY para determinar si existe diferencia de medias suponiendo varianzas desiguales. Los resultados se pueden observar en la tabla 17. Estas pruebas muestran una diferencia significativa entre los valores de pacientes diabéticos controlados y no controlados con individuos sanos. En la comparación entre pacientes controlados y no controlados, usando $P < 0.05$ no se detectan diferencias significativas en todos los parámetros.

TABLA 17. Muestra las diferencias significativas que existen entre los parámetros del perfil lipídico y los grupos (sanos, pacientes diabéticos tipo 2 controlados y no controlados) analizados por prueba de TUKEY entre parejas de grupos, en donde existe una gran diferencia entre individuos sanos y pacientes controlados e individuos sanos y pacientes no controlados.

Parámetro	Diferencia significativa	
Colesterol total	Sanos vs no controlados	Sanos vs controlados
Colesterol LDL	Sanos vs no controlados	
Colesterol HDL	Sanos vs no controlados	Sanos vs controlados
VLDL	Sanos vs no controlados	Sanos vs controlados
Triglicéridos	Sanos vs no controlados	Sanos vs controlados
Col/HDL	Sanos vs no controlados	Sanos vs controlados

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente se caracteriza por una falta de utilización de la glucosa por el hígado, el músculo y los adipocitos, inhibiendo la lipólisis y dando como resultado una hiperglicemia, cuyo incremento es responsable de las complicaciones del paciente diabético, siendo la HbA1c el marcador bioquímico del buen control metabólico.

En esta investigación se observó que los pacientes pobremente controlados (HbA1c > 7%) exhiben mayor riesgo de aterogenicidad en comparación con los pacientes diabéticos metabólicamente controlados y con los controles no diabéticos (pacientes sanos). Este hallazgo es similar a los observados por José Sabán Ruiz y col en el año 2003.

Las proteínas de la membrana del eritrocito sufren glicosilación no enzimática a lo largo de su vida media formando inicialmente una base de Schiff que sigue un reordenamiento de Amadori lo que da origen a productos finales estables, cuya cantidad, así como, las proteínas modificadas se encuentran elevadas en los pacientes diabéticos (*Bucala, 1992*). Teniendo en cuenta que la vida media de los glóbulos rojos es de aproximadamente tres meses, la medición de las fracciones

glicosiladas de la hemoglobina del adulto (HbA) tales como HbA1c refleja el nivel de glicemia en este período.

En estudios y análisis de la glicosilación no enzimática de la HbA1c, se ha observado que a medida que se eleva la concentración de glucosa, se incrementa proporcionalmente el nivel de la glicosilación no enzimática de las proteínas. (Saavedra, 2000)

La glicosilación de proteínas no solo ocurre con hemoglobina, sino también con proteínas que participan en el sistema antioxidante, como GPx y SOD que actúan frente a los prooxidantes, así mismo la albúmina, las lipoproteínas, el colágeno, procesos que tienen mucha implicación en la evolución de la diabetes. (*Kennedy, 1997*). Estudios realizados, revelan que la glicosilación de las LDL (modificación que transcurre a nivel de los residuos de lisina en la apoproteína B que forma parte de la LDL) resulta en una variación de la captación de LDL en los receptores celulares con la consecuente elevación de la concentración de colesterol intracelular. (Potter, 1979).

La proteína B (Apo B) es la proteína principal de la LDL, correspondiendo al 98% de ésta, a medida que su nivel aumenta, igualmente aumenta el riesgo cardiovascular. (De Melo, 2003).

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con un pobre control glicémico, exhiben incrementos en la glicosilación de las lipoproteínas y de otras proteínas séricas. La glicosilación de las LDL y formación de LDL modificada u oxidada hace que se disminuya su afinidad por el receptor LDL y se incremente su captación por el receptor (*scavenger*) en los macrófagos lo que ocasiona un incremento en la síntesis de ésteres de colesterol y su posterior acumulación, originándose así, células espumosas con desarrollo de la estría grasa, lo cual inicia el proceso de aterosclerosis a causa del desencadenamiento de una serie de reacciones tales como: aumento de la quimiotáxis, secreción de citoquinas y factores de crecimiento. Las HDL también pueden sufrir glicosilación y oxidación lo que permite que pierdan su habilidad de captar el colesterol de los tejidos periféricos por deterioro de su capacidad para unirse a receptores y/o depurar los ésteres de colesterol de los macrófagos. (*Giorgi Alberto, 1990*).

Los diabéticos tipo 2 controlados y no controlados clasificados en el tipo **II B** en donde hay descenso de las HDL el que sería secundario, no a la diabetes, sino a la circunstancia de que muchos de éstos pacientes tienen exceso de peso e hipertrigliceridemia. Estos resultados son similares a los obtenidos por Marino Tagle en 1997.

Las concentraciones plasmáticas de HDL están en relación inversa al peso corporal y a la concentración de triglicéridos. En pacientes diabéticos tipo 2,

compensados metabólicamente no obesos y normolipidémicos se encuentran niveles de HDL plasmáticos similares a los controles no diabéticos de peso normal. La actividad de la LPL es menor en obesos diabéticos que en obesos no diabéticos lo cual explicaría el descenso de HDL. La actividad de la LH está aumentada en los obesos diabéticos, lo cual acelera la remoción de las HDL con disminución de sus niveles plasmáticos. Finalmente es de señalar que en diabéticos con dietas hiperlipídicas se puede detectar la presencia de HDL1 que tiene gran capacidad aterogénica. (*Giorgi, Alberto; 1990*).

Los desordenes metabólicos y hormonales en la diabetes mellitus tipo 2 son reflejados no sólo en la síntesis y utilización de carbohidratos y de proteínas sino también en el transporte anormal de las grasas. La anomalía más común es un alto nivel de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales cursan usualmente con triglicéridos plasmáticos de origen endógeno aumentados: esta dominancia en la diabetes, ha dirigido la atención a las lipoproteínas como posibles factores de riesgo cardiovascular. (*Brown, 1989*).

La lipólisis aumentada favorece el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado que ante un sustrato elevado, acelera la producción de TG y la secreción de VLDL con hipertrigliceridemia (con fenotipo de expresión IV secundario). Si bien el mecanismo descrito es la fisiopatología de base, su gravitación en la producción de hiperlipidemia secundaria es muy variable. Esto se observa en la variabilidad de los resultados obtenidos.

Las determinaciones de colesterol HDL son más útiles para la predicción del riesgo de presentar una enfermedad de las arterias coronarias que el conocimiento de los valores totales de colesterol plasmático. No obstante resulta más conveniente aún y tiene mayor valor predictivo el índice de Castelli (Colesterol total/HDL) , pues éste cociente presenta un elevado coeficiente de correlación con el colesterol-LDL por lo que resulta un excelente indicador del riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. (*De Melo, 2003*)

Aunque la relación entre hipertrigliceridemia y enfermedad coronaria no es tan clara como en el caso del colesterol, se ha comprobado que la reducción de los triglicéridos plasmáticos en personas con hipertrigliceridemia puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria directa o indirectamente, ya que la disminución del nivel triglicéridos se asocia con un aumento de las HDL. (*Sánchez, Daniel; 2000*)

Por lo anterior, en este estudio se ha observado que en las mujeres con diabetes tipo 2 no controladas y controladas poseen un mayor riesgo que los hombres con diabetes tipo 2 controlados y no controlados, de sufrir enfermedad cardiovascular, por que las mujeres presentan mas tejido adiposo que muscular en comparación con los hombres; además son mujeres menopáusicas en tratamiento.

Además en este estudio se observó la tendencia a aumentar C-LDL, triglicéridos, colesterol total, VLDL y a disminuir C-HDL, en mayor proporción en los pacientes no controlados que en los controlados. Esto explica la evidencia que las HDL previenen la oxidación de las LDL y la producción de lipoproteínas de baja densidad, debido a la presencia de dos enzimas (acetil hidrolasa y paraoxonas). Con esto se demuestra la acción protectora de las HDL ya que ésta se dice que tiene propiedades antioxidantes. (*Zagoya, 1994*).

En la diabetes se ha puesto de manifiesto una serie de cambios que permiten señalar un incremento en la formación de radicales libres, entre los que cabe destacar:

- Disminución de la concentración plasmática e intracelular de antioxidantes, posiblemente como resultado de su mayor consumo, producto de una mayor generación de radicales libres.
- Aumento de la concentración de sustancias plasmáticas que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico, derivada de la reacción de radicales libres con lípidos.
- Mayor susceptibilidad de las lipoproteínas a oxidarse (*Hiar, 1998*).

Como resultado a los anteriores procesos se originan numerosos cambios que de forma indirecta permiten indicar que en la diabetes existe un marcado estrés oxidativo.

Los pacientes pobremente controlados ($HbA1c > 7\%$) exhiben aumento de los radicales libres, disminución del estado antioxidante total en comparación con los pacientes diabéticos metabólicamente controlados y con los individuos sanos. (*Kennedy, LA. 1997*).

La determinación de los lipoperóxidos y el estado de antioxidantes son importantes para elucidar los efectos que ejercen los radicales libres de oxígeno en los sistemas biológicos. (*Diaz, 1998*).

En los últimos años se está haciendo énfasis en la importancia de el control glucémico posprandial como medida preventiva del desarrollo de patología vascular aterosclerótica. En éste sentido, se ha postulado el uso preferente de determinados fármacos que actuarían mejorando el perfil glucémico posingesta. En éste grupo se encontrarían la insulina lispro (acción más precoz y recortada que la insulina regular), acarbosa o miglitol (retraso en la absorción intestinal de glucosa) o fármacos tipo repaglidina o nateglidina (corrección de la fase precoz de la secreción de insulina). (*Sabán, 2001*).

Con objeto de prevenir la manifestación de complicaciones ateroscleróticas se han establecido en la población en general determinados objetivos de niveles lipídicos a alcanzar, teniendo en cuenta la existencia o no de patología cardiovascular previa o la presencia asociada de determinados factores de riesgo

(edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, e historia familiar de cardiopatía isquémica. *(Sabán, 2001)*).

El aumento de los radicales libres ocasiona graves disturbios en la dinámica metabólica de muchos tejidos, pero es de gran relevancia el hecho de causar un aumento en la oxidación de las LDL lo cual puede conducir a la aceleración del fenómeno aterogénico. Los niveles aumentados de colesterol especialmente C-LDL al hacer contacto con la pared vascular puede generar la producción excesiva de radicales libres por parte del endotelio. Esto dispara una serie de fenómenos metabólicos haciendo que el cambio en el potencial de óxido-reducción del tejido ocurre incluso en sitios sin lesión. La lesión oxidativa del endotelio generada por la hiperlipidemia, es el paso inicial de daño vascular. *(Zagoya, 1994)*.

CONCLUSIONES

Para el buen control metabólico de los pacientes diabéticos se debe tener en cuenta el perfil lipídico y la HbA1c (%).

Los pacientes con regular o pobre control glicémico presentan un perfil lipídico anormal.

Las dislipidemias observadas en los diabéticos presentan diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Los individuos con hipertrigliceridemia exhiben disminución de HDL-C por el transporte reverso del colesterol.

El comportamiento del perfil lipídico en los diabéticos estudiados es similar a los publicados por otras latitudes y por diversos investigadores.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Position Statement, Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes, Diabetes Care, 1998; 21: 179-182

BACH, D., Hurst's the Heart. New York, St Louis, Missouri. Mc Graw Hill Interamericana, 2001.

BALLANA R, Importancia de las lipoproteínas, Chile, 2000

BOHINSKI, R., Bioquímica. Argentina. Addison-Wesley Iberoamericana, 1991.

CABRERA C., Efectos de una intervención sobre los niveles plasmáticos de LDL-C en diabéticos tipo 2, , Diabetes Care. 1-10, 2004.

DIAZ PORTILLO, J., Aspectos Básicos de Bioquímica clínica. Madrid. Díaz de Santos, 1997.

DIAZ ZAGOYA, J., Bioquímica. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1995.

DIAZ RUBIO, M., Tratado de Medicina Interna. Madrid. Médica Panamericana, 1994.

DEVLIN, T., Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas. Barcelona. Reverte, 1999.

GANONG, W F., Fisiología médica. México. Manual Moderno, 1992.

GIORGI A., Avances en dislipidemias, fascículo 5, 1990

GRUNDY SM, Hypertrigliceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol, 1998; 81: 18B-25B

GUYTON, A C., Tratado de Fisiología médica. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1994.

HAFFNER SM., Guías de Diagnóstico y tratamiento, Diabetes Care, 21:160-178, 1998.

HARRISON, T R., Principios Medicina Interna. Madrid, España. Mc Graw Hill Interamericana, 1998.

LEHNINGER, A., Principles of Biochemistry. New York. Worth Publishers, 2000.

LORENZATTI A, Impacto del Manejo Lipídico en el paciente con Diabetes, 2001

KAPLAN, L., Química Clínica: métodos diagnóstico de laboratorio. Buenos Aires. Médica Panamericana, 1990.

KAPLAN, N., Hipertensión clínica. Buenos Aires. Waverly Hispánica, 1999.

LOVINE, E., Arteriosclerosis: etiopatogenia, bioquímica clínica. Buenos Aires. Médica Panamericana, 1985.

MARTIN JL, Modificaciones de los lípidos y las lipoproteínas del plasma en obesos dislipidémicos sometidos a reducción ponderal a corto plazo con la dieta Cambridge. Rev cubana Invest Biomed. 2002: 21(4) 221-7

MURRAY R K., Bioquímica de Harper. México. El Manual Moderno, 1998.

ROSKOSKI, R., Bioquímica. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1998.

RULL, J A., Diabetes Mellitus. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1993.

SABAN R, Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes care, 892: 1-17, 2003

SAAVEDRA S, Diabetes Mellitus (Fundamentos de las Recomendaciones FAC 99 en prevención Cardiovascular), Primer congreso virtual de Cardiología, 2000

SALAS C., ¿Qué son los radicales libres?, Primer congreso virtual de Cardiología, Argentina, 2000

SALVE MARTINEZ, M L., Laboratorio de Bioquímica. Madrid, Buenos Aires. Mc Graw Hill Interamericana, 1997.

STANFORD, S., Enfermedades infecciosas: bases clínicas y biológicas. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1999.

STEINER G, Lipid intervention trials in diabetes. Diabetes care , 2000; 23S: 49-53

TAGLE M, Lípidos y lipoproteínas en diabéticos no dependientes de insulina con hipertensión, rev cubana endocrinol 9 (1):34-39, 1998

THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM.: Executive s

Summary of the third report of the National Cholesterol Education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, Jama, vol 285 (19) may 16,2001

WIKIPEDIA, Triglicéridos, rev cubana endocrinol, vol 8: 45-46, 2004

www.monografias.com/trabajos12/ateroesc/ateroesc.shtml.

