
ESTUDIO DEL PERFIL LIPÍDICO EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE BOGOTÁ

M. Guerra¹, D. Luján⁴, M. Alvarado², D. Moreno³, M. Silva³

¹ Departamento de Bioquímica y Nutrición. Bioquímica Clínica. Grupo de investigación:
Clínico-Genético-Molecular en Dislipoproteinemias

² Departamento de Matemáticas

³ Carrera de Bacteriología Facultad de Ciencias,
Pontificia Universidad Javeriana, Cra. 7ª N° 43-82. Bogotá, Colombia

⁴ Asociación Colombiana de Diabetes
mguerra@javeriana.edu.co

RESUMEN

Los diabéticos tipo 2 (DM 2) pobremente controlados (HbA1c = 7%) exhiben disminución del estado antioxidante total y dislipidemia en comparación con los metabólicamente controlados, lo cual puede ser reflejo de incrementos de radicales libres de oxígeno, alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas lo que contribuye a desarrollar fenómenos que conducen a complicaciones micro y macrovasculares.

Se estudiaron 60 individuos (40-80 años) no controlados (n=20), controlados (n=20) y sanos (n=20). El criterio del buen control de la diabetes fue % HbA1c < 7%. Mediante la prueba t de diferencia de medias suponiendo varianzas desiguales se compararon los grupos.

Los niveles de Col T, LDL-C, VLDL-C, TG y apo B-100 fueron significativamente más altos (p<0.05) y los de HDL-C y apo A-I más bajos en los DM 2 no controlados comparados con los niveles de los grupos de sujetos con DM 2 controlados y los controles sanos.

Los pacientes con regular o pobre control glicémico presentan un perfil lipídico anormal. Estos resultados son similares al de otros investigadores de diversas latitudes.

Palabras clave: diabetes, hemoglobina glicosilada, radicales libres de oxígeno, antioxidantes, lípidos sanguíneos, apoproteínas.

ABSTRACT

The poorly controlled type 2 diabetic (HbA1c = 7%) exhibits a decrease in total antioxidant status and hyperlipidemia in comparison with those whose metabolism is properly controlled. Such changes can be reflected by increases in free oxygen radicals and alterations in lipoprotein metabolism, which would contribute to the development of micro and macrovascular complications.

60 individuals were studied (40-80 years old): uncontrolled (n=20), controlled (n=20) and healthy (n=20). The criterion used to establish good control of the diabetes was HbA1c < 7%. The groups were compared using the t test for differences among the means supposing unequal variances.

The levels of Col T, LDL-C, VLDL-C, TG and apo B-100 were significantly higher ($p < 0,05$) and those of HDL-C and apo A-I lower in the uncontrolled DM 2 group in comparison to the group of subjects with controlled DM 2 and the healthy controls.

The patients with fair or poor control of their hyperglycemia showed abnormal lipid profiles. These results are similar to those published by other investigators in diverse latitudes.

Key words: diabetes, glycosylated hemoglobin, free oxygen radicals, antioxidants, blood lipids, apoproteins.

INTRODUCCIÓN

En la diabetes mellitus tipo 2 (Diabetes Mellitus No Insulinodependiente), la perturbación central es la resistencia de los tejidos periféricos a la acción insulínica ya sea por producción defectuosa de la hormona, por trastorno del receptor o por lo que se considera más importante, por alteraciones en los mecanismos intracelulares desencadenados por la unión de la hormona al receptor. En modelos animales y humanos, se ha demostrado la deficiencia en la actividad de la enzima tirosina cinasa encargada de la fosforilación de la proteína IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1) y la hipoactividad de la enzima cinasa-3'-fosfatidil inositol, captación defectuosa de glucosa debido a una baja expresión y traslocación de los transportadores de glucosa sobre todo los de la subfamilia GLUT-4 en sus células musculares y adipocitos (Taylor, 1995).

Esta forma de diabetes inicia en general en sujetos después de los 40 años. La obesidad es común en los pacientes con DM2, y en algunos, puede acompañarse de hipertensión y dislipidemia. La hiperglicemia de la diabetes tipo 2 es consecuencia de uno o varios defectos genéticos no definidos (las cifras de concordancia en gemelos idénticos se acercan a 100%), siendo su expresión modificada por factores ambientales. En fases posteriores, la misma, ejerce un efecto deletéreo sobre la producción de la insulina, por un fenómeno denominado glucotoxicidad (Leahy *et al.*, 1992). Así, en las últimas etapas de la enfermedad, el déficit insulínico relativo se torna absoluto y

muchos de los individuos deben recibir insulino terapia y tienen un comportamiento similar al de los diabéticos tipo 1.

Los pacientes con DM 2 y con un pobre control glicémico, exhiben incrementos en la glicosilación de las lipoproteínas y de otras proteínas séricas (Lopes-Virella *et al.*, 1996). La glicosilación de las LDL y formación de LDL modificada u oxidada hace que se disminuya su afinidad por el receptor-LDL y se aumente 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 estricta grasa, lo cual inicia el proceso de aterosclerosis a causa del desencadenamiento de una serie de reacciones tales como: aumento de la quimiotaxis, secreción de citocinas y factores de crecimiento (Lyons, 1992). Las HDL también pueden experimentar 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 de depurar los ésteres de colesterol de los macrófagos (Duell *et al.*, 1991).

Las pruebas epidemiológicas y clínicas sugieren que la hiperglicemia y la consiguiente tensión oxidativa pueden contribuir al aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular observadas en la diabetes. La reducción de la producción basal de ON, junto con un aumento de la producción de radicales libres derivados del oxígeno, rompería el equilibrio a favor de la vasocons-

tricción y la hiperviscosidad sanguínea, favoreciendo así, el desarrollo de trastornos oclusivos. Además, los radicales libres derivados del oxígeno favorecen la coagulación sanguínea y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, lo que conduce a incremento de la viscosidad sanguínea y al aumento de los niveles plasmáticos y tisulares de lípidos oxidados (Baynes y Thorpe, 1999). Se especula que esta alteración de la reología sanguínea, las propiedades coagulantes y los perfiles lipídicos anormales están presentes en la mayoría de los pacientes diabéticos. Del mismo modo, la terapia antioxidante mejora la sensibilidad a la insulina y los parámetros homorreológicos en la diabetes.

METODOLOGÍA

La muestra poblacional estuvo constituida por 60 individuos, seleccionados en la Asociación Colombiana de Diabetes de Bogotá D.C. (Colombia) de similares condiciones socioeconómicas, con edades comprendidas entre 40 y 80 años (hombres y mujeres), controles (n=20); diabéticos controlados (n=20) y no controlados (n=20). Los criterios indicativos del buen control de la diabetes fueron: porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c = 7%) y TA (= 130/85 mm Hg). Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de diabetes no anterior a cinco años y sin signos de complicaciones de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía y macrovasculares). Mediante el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba t de diferencia de medias suponiendo varianzas desiguales se compararon los grupos.

Las condiciones preanalíticas fueron las recomendadas mundialmente para este tipo de determinaciones: ayuno previo de 12 horas, instrucciones de evitar ejercicios o estrés durante las 24 horas anteriores a la toma de muestra y no presentar modificaciones en su peso recientemente, entre otros.

La toma de muestra se realizó mediante venopunción directa con agujas múltiples utilizando tubos secos (Vacutainer). La sangre se centrifugó a 3.000 rpm por 15 minutos para separar el suero. A partir de él se determinó los parámetros del perfil lipídico: colesterol total y triglicéridos por métodos enzimáticos-colorimétricos (Bayer S.A.). El colesterol unido a las HDL y a las LDL, se valoraron mediante separación selectiva inicial con ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio y con heparina a pH: 5,12 (Laboratorios Bayer S.A.), respectivamente y, posteriormente el colesterol se determinó por el método descrito anteriormente. Las apoproteínas A-I y B₁₀₀ con técnicas inmunofelométricas (laboratorios Bayer S.A.).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

La tabla 1 detalla el promedio de colesterol total, la LDL-C (lipoproteína que transporta mayormente al colesterol) y la apo B₁₀₀ (apoproteína de las LDL). Se postula que el incremento de las LDL y del colesterol sanguíneo reside en defectos de los receptores periféricos presentes en las superficies celulares (fibra muscular lisa, adipocitos, células endoteliales e incluso de los fibroblastos), por lo cual, la captación de las LDL se dificulta. Esto ocurre posiblemente por la glicosilación de las LDL (modificación que ocurre a nivel de los residuos de lisina de la apo B₁₀₀). Los resultados del estudio prospectivo cardiovascular Munster (PRO-CAM) señalan que la hipertri-gliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes y que la hipercolesterolemia es más común que en la población general (West *et al.*, 1983).

Para tener una mejor visión del comportamiento del perfil lipídico se construyeron

los intervalos de confianza para estos parámetros encontrando que con el 95% de confianza se puede afirmar que el colesterol total (mg/dL) en los sujetos sanos fluctúa entre 160,5 y 179,5; para diabéticos controlados oscila entre 185,9 y 214 y para los no controlados entre 185,4 y 228,5.

Colesterol total

[160,46, 179,53]	en pacientes sanos
[185,97, 214,02]	en pacientes controlados.
[185,44, 228,55]	en pacientes no controlados.

Se puede notar que no existe una relación de inclusión en los intervalos de los sujetos sanos con los de los diabéticos controlados y no controlados. Esto permite evidenciar las diferencias significativas entre el grupo de sanos en relación con los otros dos grupos.

La comparación de estos intervalos es una forma equivalente de determinar las diferencias significativas entre los tres grupos. Para corroborar estos resultados también se realizó el análisis de varianza para los grupos en estudio y se confirmaron las diferencias significativas en por lo menos dos de ellos ($p < 0,05$).

LDL-C

[86,11, 106,68]	en pacientes sanos
[95,92, 124,07]	en pacientes controlados
[102,24, 149,75]	en pacientes no controlados

Apo B-100

[71,06, 84,53]	en pacientes sanos
[84,60, 103,39]	en diabéticos controlados
[102,24, 149,75]	en pacientes no controlados

Para la Apo B-100 se puede notar que no existe una relación de inclusión en los intervalos de los sujetos sanos con los de los diabéticos controlados y no controlados. Esto permite evidenciar las diferencias sig-

nificativas entre el grupo de sanos en relación con los dos otros grupos.

Los reportes más actuales concentran su atención en las modificaciones estructurales que tienen lugar en las LDL como consecuencia de la hiperglicemia sostenida. Debido a estas transformaciones, las LDL no son reconocidas por el receptor celular, se mantienen más tiempo en circulación, se incrementa su ingreso a través del endotelio vascular, aumentan la fagocitosis y el depósito de colesterol en la íntima arterial, y determina, por tanto, un aumento de su aterogenicidad.

La modificación de las LDL por glicosilación es la transformación estructural más importante, pero también es frecuente en el paciente diabético la LDL oxidada (oLDL) y la LDL pequeña y densa (sLDL), ambas con elevado potencial aterogénico (Palinski y Witztum, 1995).

Se ha planteado que las sLDL aparecen como consecuencia de las altas concentraciones de VLDL que condicionan estas transformaciones estructurales, de tal manera que se afecta su afinidad por los receptores. Como consecuencia, estas sLDL aumentan su tiempo de vida media en la circulación sanguínea, así como su concentración plasmática, y se favorece de este modo la aterogénesis.

Se propone que en la hiperlipidemia crónica, el incremento de las lipoproteínas plasmáticas, y principalmente de las oLDL, ofrece como resultado una lesión endotelial o el daño funcional de la pared arterial. Esta lipoproteína es un quimiotáctico para los monocitos circulantes. De esta manera, éstos son atraídos y adheridos a las células endoteliales, favorecen su penetración hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos y éstos, en células espumosas cargadas de ésteres de colesterol, los cua-

les están presentes desde las etapas iniciales de la formación de las estrías grasas (Lyons y Jenkins, 1997).

Las lesiones endoteliales producidas por las oLDL estimulan la agregación plaquetaria en el área de la lesión arterial, promo-viéndose la liberación de tromboxano, un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario, así como factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la migración del músculo liso. Todos estos elementos caracterizan el proceso multifactorial del desarrollo de la placa de ateroma.

Estas lipoproteínas modificadas también contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, porque disparan la respuesta inmune que conduce a la formación de anticuerpos, los cuales son agentes deletéreos de las células endoteliales, que contribuyen así al proceso aterogénico.

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran cómo el buen control metabólico de los diabéticos incide en las concentraciones de estos lípidos.

Los diabéticos no controlados muestran promedios del perfil lipídico anormal, en lo cual es llamativo el aumento del colesterol y disminución de las HDL-C y de las ApoA-I (tabla 2). Los desórdenes metabólicos y hormonales en la diabetes mellitus tipo 2 son reflejados no sólo en la síntesis y utilización de carbohidratos y de aminoácidos, sino también, en la movilización y transporte de los lípidos. La anormalidad más común es un alto nivel de VLDL, las cuales cursan 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. Esta situación metabólica es la responsable del incremento de la síntesis hepática de los triglicéridos y la subsecuente hipertrigliceridemia, y su relación directa entre la magnitud de la ano-

malía metabólica y la tasa de triglicéridos circulante (Feingold *et al.*, 1992).

En la diabetes mellitus tipo 2, la insulinemia es normal o algo elevada en la mayoría de los pacientes (aunque bajos en relación con la alta concentración plasmática de glucosa). En estos casos, la presencia de insulina en el hígado aumenta la formación y la liberación de VLDL, por lo que también se detecta hipertrigliceridemia. Sin embargo, a pesar de las cifras elevadas de insulina, persiste un defecto del catabolismo de la VLDL por inhibición de la LPL al nivel del tejido adiposo. El colesterol podría estar aumentado, siempre que la conversión de VLDL en LDL no esté inhibida al nivel del endotelio vascular. Además, la hipercolesterolemia en el diabético podría deberse a un incremento de la síntesis de colesterol independiente de insulina, por aumento de VLDL circulante que aporta el 20% del colesterol total y por disminución del catabolismo de LDL.

Sobre la base de estas consideraciones, es posible concluir que la hipertrigliceridemia constituye la dislipidemia más frecuente en el diabético y que la hipercolesterolemia, menos frecuente y más leve, no puede, sin embargo, soslayarse debido a los cambios cualitativos presentes en las lipoproteínas transportadoras de colesterol.

La reducción del nivel de HDL en la DMID mal controlada se debe a una deficiente actividad de la LPL, mientras que en la DMNID, valores bajos de HDL parecen depender del catabolismo acelerado de esta lipoproteína, y se aprecia en particular una disminución de la fracción HDL₂.

Las HDL también se modifican estructuralmente y esta condición puede dar como resultado una disminución de la salida de colesterol intracelular, pues la capacidad de unión de la HDL a sus receptores se deteriora. Además, la modificación de la HDL

también puede dificultar su capacidad para disminuir los ésteres de colesterol contenidos en el macrófago. La relación inversa entre triglicéridos y las HDL-C puede ser ocasionada por el transporte reverso del

colesterol, que es la vía metabólica responsable de la remoción del colesterol excedente de las células periféricas y su transporte hacia el hígado para reciclarlo o eliminarlo.

Tabla 1.

Promedio (mg/dL) y desviación estándar de colesterol total, LDL-C y Apo B₁₀₀ de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá DC.

(mg/dL)	Colesterol total		LDL-C		Apo B ₁₀₀	
	X	S	X	S	X	S
Pacientes sanos	170,0	± 20,4	96,4	± 22,0	77,8	± 14,4
Controlados	200,0	± 30,0	110,0	± 30,1	94,0	± 20,1
No controlados	207,0	± 46,1	126,0	± 50,8	110,0	± 23,7
Valor de referencia	< 200		< 110		30 - 95	

Tabla 2.

Promedio (mg/dL) y desviación estándar de triglicéridos, HDL-C, Apo A-I y VLDL-C de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá DC.

mg/dL	Triglicéridos		HDL-C		Apo A-I		VLDL-C	
	X	S	X	S	X	S	X	S
Pacientes sanos	119,4	± 18,3	49,3	± 7,4	138,5	± 28,0	24,0	± 3,8
Controlados	236,8	± 103,4	33,4	± 4,8	84,4	± 17,3	47,4	± 20,8
No controlados	245,8	± 105,3	30,6	± 5,4	81,0	± 16,0	49,0	± 21,2
Valor de referencia	< 150		> 45		90 - 200		< 30	

Tabla 3.

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

	Col T /HDL-C		LDL-C/HDL-C		Apo A-I /B ₁₀₀	
	X	S	X	S	X	S
Pacientes sanos	3,5	± 0,7	2,0	± 0,6	1,9	± 0,8
Controlados	6,0	± 1,4	3,3	± 1,0	1,1	± 0,9
No controlados	7,0	± 1,9	4,2	± 1,7	0,8	± 0,3
Valor de referencia	£ 4,5		£ 3,5		³ 1,1	

Los intervalos de confianza correspondientes a estos parámetros son:

Triglicéridos
 [110,84, 127,95] en pacientes sanos
 [188.45, 285.14] en pacientes controlados
 [196,6, 295,00] en pacientes no controlados

HDL-C
 [45,84, 52,75] en pacientes sanos
 [31,15, 35,64] en pacientes controlados
 [28,08, 33,12] en pacientes no controlados

ApoA-I
 [125,40, 151,59] en pacientes sanos
 [75,91, 92,08] en pacientes controlados
 [39,09, 58,91] en pacientes no controlados

VLDL-C
 [22,22, 25,77] en pacientes sanos
 [37,27, 56,72] en pacientes controlados
 [39,09, 58,91] en pacientes no controlados

Los intervalos de confianza correspondientes a estos parámetros son:

Triglicéridos
 [110,84, 127,95] en pacientes sanos
 [188.45, 285.14] en pacientes controlados
 [196,6, 295,00] en pacientes no controlados

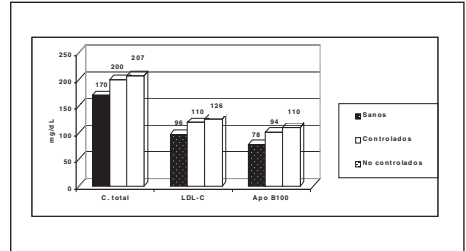
HDL-C
 [45,84, 52,75] en pacientes sanos
 [31,15, 35,64] en pacientes controlados
 [28,08, 33,12] en pacientes no controlados

ApoA-I
 [125,40, 151,59] en pacientes sanos
 [75,91, 92,08] en pacientes controlados
 [39,09, 58,91] en pacientes no controlados

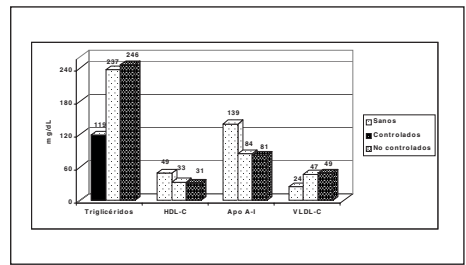
VLDL-C
 [22,22, 25,77] en pacientes sanos
 [37,27, 56,72] en pacientes controlados
 [39,09, 58,91] en pacientes no controlados

Al efectuar los índices predictivos de aterogenicidad ideados por Castelli *et al.* (1986) se observa que los pacientes no controlados exhiben en promedio relaciones

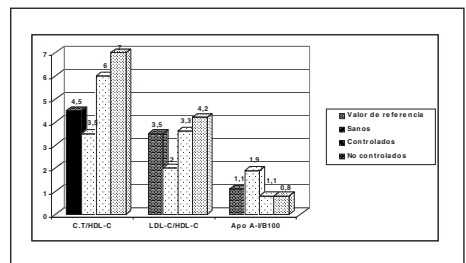
anormales, lo que les sitúa como candidatos de riesgo aterogénico y cardiovascular (gráfica 1).



GRÁFICA 1. Promedio (mg/dL) de colesterol total, LDL-C y Apo B₁₀₀ de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá DC.



GRÁFICA 2. Promedio (mg/dL) de triglicéridos, HDL-C, Apo B₁₀₀ y de VLDL-C de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá DC.



GRÁFICA 3. Índices predictivos de aterogenicidad (Castelli *et al.*, 1986) de pacientes sanos, diabéticos tipo 2 controlados y no controlados en Bogotá DC.

Los intervalos de confianza para los índices de Castelli son:

COL T/HDL-C

- [3,17, 3,82] en pacientes sanos
- [5,34, 6,65] en pacientes controlados
- [6,11, 7,89] en pacientes no controlados

LDL-C/HDL-C

- [1,71, 2,28] en pacientes sanos
- [2,83, 3,76] en pacientes controlados
- [3,41, 4,99] en pacientes no controlados

ApoA-I/B-100

- [1,52, 2,27] en pacientes sanos
- [0,67, 1,52] en pacientes controlados
- [0,66, 0,94] en pacientes no controlados

CONCLUSIONES

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

El aumento de los triglicéridos conlleva a la disminución del HDL- colesterol y de las Apo A-I.

Los pacientes no controlados muestran en promedio relaciones anormales de los índices predictivos de aterogenicidad ideados por Castelli y col., lo que les sitúa como candidatos de riesgo aterogénico y cardiovascular

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

LITERATURA CITADA

BAYNES, J.W.; THORPE, S.R. 1999. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes*, 48: 1-9.

CASTELLI, W.P.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.F.; ABBOT, R.D.; KALOUSDIAN, S.;

KANNEL, W.N. 1986. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Heart Study. *JAMA*, 256: 2835-2838.

DUELL, P.B.; ORAM, J.F.; BIERMANN, E.L. 1991. Nonenzymatic glycosylation of HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes*, 40: 377-384.

FEINGOLD, K.R.; GRUNFELD, C.; PANG, M. 1992. LDL Subclass phenotypes and triglycerides metabolism in non-insuline-dependent diabetes. *Arterio Thromb*, 12: 1446-1450.

LEAHY, J.L.; BONNER WEIR, S.; WEIR, G.C.; 1992. Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care*, 15: 442.

LOPES-VIRELLA, M.F.; KLEIN, R.L.; VIRELLA, G. 1996. Modification of lipoproteins in diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 12: 69-90.

LYONS, T.J. 1992. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes*, 41 (suppl 2) 67-73.

LYONS, T.J.; JENKINS, A.J. 1997. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes, Rev*, 5: 365-391.

PALINSKI, W.; WITZTUM, J.L. 1995. Oxidative stress and diabetes mellitus. En: SCHWARTZ, C.J.; BORN, G.V.R. (eds.). *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. London: Current Science, 111-123.

TAYLOR, S.I. 1995. Diabetes Mellitus. En: Scriver C.R.; Beaudet A.L.; Sly WS.; Valle D. (eds.). *The molecular and metabolic bases of inherited diseases*. 7e ed., McGraw-Hill, N.Y., 843-893.

WEST, K.M.; AHUJA, M.M.S.; BENNET, P.H.;
CZYZYKA, A.; DE ACOSTA, O.M.; FULLER,
J.H. 1983. The role of circulating glucose
and tryglicerides concentration and
their interaction with others "risk
factors" as determined of arterial

disease in nine diabetic population
samples from WHO Multinational
Study. *Diabetes Care*, 1983; 6: 361-369.

Recibido: 23-05-2005

Aceptado: 12-09-2005

