

15  
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

ESTUDIO DEL PERFIL DE LIPIDOS DEL PACIENTE  
DIABETICO CON Y SIN PATOLOGIA AGREGADA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
CASTRO BAUTISTA MARIA ANA DE JESUS

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	PAGINA
I N T R D U C C I O N	1
C A P I T U L O 1	3
MARCO TEORICO	
1.1.- Definición de Diabetes mellitus	
1.2.- Clasificación de Diabetes mellitus	
1.3.- Epidemiología	5
1.4.- Transtornos del metabolismo	6
1.5.- Manifestaciones clínicas de la Diabetes mellitus	10
1.6.- Complicaciones tardías	12
1.7.- Lípidos	16
1.8.- Lipoproteínas	23
1.9.- Papel de los lípidos en la nefropatía diabética.	38
1.10.- Valores de Referencia para Lípidos y Lipoproteínas.	40
1.11.- Valores de Referencia para Lípidos y Lipoproteínas en población Mexicana.	41
C A P I T U L O 2	
2.1.- Planteamiento del problema	43
2.2.- Objetivos	44
2.3.- Hipótesis	45

### C A P I T U L O 3

#### MATERIAL Y METODOS

3.1.- Material 46

3.2.- Métodos 49

### C A P I T U L O 4

RESULTADOS 62

DISCUSION DE RESULTADOS 74

CONCLUSIONES 86

SUGERENCIAS 88

BIBLIOGRAFIA 89

## I N T R O D U C C I O N

La Diabetes mellitus es un padecimiento que se presenta en México con una incidencia y mortalidad variables, de acuerdo al grupo poblacional en estudio.

De acuerdo a diversos estudios realizados en la República Mexicana, la frecuencia de Diabetes mellitus en nuestro país es de 2-5% de la población y la mortalidad es de 74% debido a complicaciones propias de la enfermedad. Cabe mencionar que en nuestro país, la información para la obtención de datos suele ser escasa, aunque se reconoce que hay actualmente un aumento en su prevalencia, ocupando uno de los primeros lugares como causa de muerte.

Usualmente se clasifica este padecimiento con base en la patogénesis y etiología como Diabetes mellitus tipo I y Diabetes mellitus tipo II, aunque existen otros parámetros para su clasificación.

La Diabetes mellitus se caracteriza por presentar alteraciones metabólicas que se originan de la deficiencia de insulina ó de la resistencia de los tejidos periféricos a la misma, dando por resultado una carencia de glucosa en el interior de la célula y por consiguiente, la utilización de rutas alternas para la obtención de energía.

Una de las alteraciones metabólicas que con mayor frecuencia se asocia a la Diabetes mellitus es la Hiperlipidemia, considerando

como lípidos de interés clínico el colesterol y triglicéridos, presentándose en forma concomitante alteraciones en lipoproteínas, traduciendo en sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipólisis defectuosa de triglicéridos-VLDL, altos niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducido nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Estas anomalías pueden contribuir a enfermedades coronarias tempranas las cuales se presentan con una alta frecuencia en los pacientes diabéticos.

Así también, aparecen lesiones características de este padecimiento como la llamada microangiopatía diabética, dentro de la cual se cataloga a la nefropatía diabética y que de acuerdo a diversos estudios se desarrolla con una frecuencia de mortalidad de 30-40%, sobre todo en los pacientes diabéticos mayores de 65 años, apareciendo aproximadamente después de 10- 20 años de evolución de la diabetes.

La presentación de nefropatía diabética puede variar desde la microalbuminuria hasta la insuficiencia renal crónica y/o síndrome nefrótico. Se ha propuesto que la hiperlipidemia es un importante factor en la progresión de enfermedades renales crónicas, aunque el mecanismo es poco conocido.

Se ha demostrado que la terapia antihipertensiva puede reducir la velocidad de degeneración de la función renal, además, se sugiere que un apropiado control de la glucemia y una dieta adecuada, pueden retardar el curso de la nefropatía diabética, aunque faltan estudios confirmatorios.

## CAPITULO 1

### MARCO TEORICO

#### 1.1.- DEFINICION DE DIABETES MELLITUS

Con el término de Diabetes mellitus se hace referencia a un síndrome complejo que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades como producto de anormalidades genéticas, bioquímicas, anatómicas y ambientales, dando por resultado un trastorno en la hemostasis de la glucosa. Su principal manifestación, la hiperglucemia, se debe a que la insulina, hormona hipoglucemiante, no existe, se encuentra en una concentración disminuida ó la que está circulante es inefectiva, originando una serie de signos y síntomas característicos. (1,2)

#### 1.2.- CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS

La clasificación común de la Diabetes mellitus dentro del Tipo I y II, está basada en la etiología y patogénesis y no siempre corresponde con la presentación clínica. En esta clasificación, los pacientes diabéticos Tipo I son usualmente caracterizados por propensión a cetosis y dependencia de insulina a través de toda su vida (3) (Cuadro 1). Este punto de vista se aplica aproximadamente en un 100% a todos aquellos pacientes con edad

### Clasificación de la Diabetes

#### Diagnóstico asociado con la tolerancia a la glucosa

- A. Diabetes mellitus (DM)
  - 1. Tipo 1, insulino-dependiente (DM1D)
  - 2. Tipo 2, no insulino-dependiente (DM2D)
  - 3. Diabetes asociadas con ciertas condiciones y síndromes
    - a. Diabetes pancreática
    - b. Diabetes inducida por drogas ó sustancias químicas
    - c. Endocrinopatías
    - d. Transtornos de los receptores insulínicos
  - 4. Ciertos síndromes genéticos
- B. Disminución de la tolerancia a la glucosa (niveles de glucosa entre normal y diabético.)
- C. Diabetes gestacional (intolerancia a la glucosa durante el embarazo.)

Quadro 1.- Clasificación de la Diabetes. Tomado de "Clasificación de la Diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa" de la National Diabetes Data Group. Año 1979

menor de 30 años, pero no siempre se aplica a pacientes de avanzada edad quienes con frecuencia demuestran una considerable degradación de la función de las células Beta al diagnóstico y pueden pasar meses antes de un estado insulino-pénico con propensión al estado cetónico, por lo que algunos autores sugieren para la clasificación de la Diabetes dentro del tipo I ó II, determinar si el tipo II está requiriendo



insulina, evaluando la función de las células Beta por la medida del péptido C y así obtener una útil aproximación de la medida directa de la capacidad secretoria de insulina después de la estimulación.

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que los ICAAs (autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos) en pacientes diabéticos Tipo II, principalmente no obesos, son un índice para determinar si pueden ulteriormente necesitar un tratamiento con insulina y clasificarse como insulino-dependiente, han clasificado a este subgrupo de Diabetes tipo II como Diabetes Tipo I latente.

Los parámetros mencionados funcionan así como una ayuda para la clasificación de la Diabetes y el manejo clínico, siendo aplicable a la población de pacientes diabéticos tanto jóvenes como de avanzada edad. (4,5)

### 1.3.- EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS

En nuestro país, la prevalencia de la Diabetes mellitus varía de acuerdo al grupo poblacional a estudiar, aunque los datos obtenidos son imprecisos al igual que en todos los países del mundo, se ha encontrado información sobre estudios realizados en México en 1988 en la población urbana, encontrando una prevalencia de 3.18-5.13%. (6)

Otro reciente estudio realizado por la Universidad de Guadalajara en 1990, afirma que la Diabetes mellitus constituye una patología que prevalece en el 2% de la población en general y con mayor frecuencia en adultos obesos con antecedentes familiares de DM, y con la edad, elevándose al 10% en mayores de 65 años. (7)

Respecto a la mortalidad de la Diabetes mellitus, en los países en desarrollo como en el caso de México, se presentan problemas para la obtención del dato básico, debido a factores como el subregistro de defunciones, sobre todo en el área rural. Algunos estudios realizados en nuestro país afirman que la Diabetes representa cerca del 4% de las muertes y que en el quinquenio de los 65-70 años, el riesgo de morir por Diabetes es mayor que el de otras enfermedades crónicas y degenerativas. (8)

#### 1.4.-TRANSTORNOS DEL METABOLISMO

La disminución de la concentración circulante de insulina (deficiencia) ó una respuesta deficiente de tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina), propiciarán una carencia de glucosa en el interior de las células de los diferentes tejidos, auspiciando que se generen estímulos nerviosos a nivel de Hipotálamo para la liberación de Glucagon, hormona antagónica de la insulina, la cual

la cual provoca en el hígado la degradación del glucógeno al unirse a sitios específicos de la membrana del hepatocito para inducir la estimulación de la Adenilato ciclasa e incrementar el AMPc resultante, lo cual aumentará la concentración de la Fosforilasa activa hepática y dará como resultado la formación de glucosa sanguínea. (9)

Al aumentar el nivel de glucosa circulante sin poderse utilizar para las necesidades energéticas, el organismo recurre a otras vías para la obtención de energía y así utiliza su reserva de grasas. En el tejido adiposo, los bajos niveles de insulina aumentan la sensibilidad a la acción de la Norepinefrina liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas en los tejidos, dando como resultado un aumento de AMPc que a su vez aumenta la actividad de las lipasas adipolíticas, iniciándose la degradación del tejido adiposo, el cual ocupa el 2º lugar en importancia después del hígado en relación con la distribución y mantenimiento de los niveles de combustible en la sangre, al degradarse en ácidos grasos libres (AGL), aumentando así la provisión de estos y Glicerol a la sangre, llegando al hígado en gran cantidad, aumentando su oxidación y su esterificación a triglicéridos. (10)

La secreción de Triglicéridos (TG) se realiza en forma de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para evitar que los

AGL se acumulen en el hígado. El aclaramiento plasmático de las VLDL y Quilomicrones depende de la Lipoprotein Lipasa (LPL) del endotelio vascular, disminuyendo su actividad por el incremento de la resistencia a la insulina en el diabético, contribuyendo así a una hiperlipidemia por aumento de VLDL y Quilomicrones en circulación . (11)

La degradación aumentada de AGL permite la acumulación de Acetil-CoA, saturando la capacidad de oxidación hepática y conduciendo así a la síntesis de Acetoacetil-CoA y a partir de ello a la formación de ácidos acetoacético, D-B-hidroxi-butírico y acetona (cuerpos cetónicos), los cuales son difundidos fuera de las células hepáticas a la corriente sanguínea y transportados a los tejidos periféricos . Normalmente, la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre es muy baja, pero en la Diabetes mellitus puede alcanzar niveles elevados, propiciando el estado conocido como cetosis. (12,13)

Si la deficiencia de insulina es grave, la proteólisis muscular sobrepasará a la síntesis, algunos aminoácidos son metabolizados en el músculo y los que son glucogénicos como la Alanina son liberados, proporcionando al hígado más y más sustrato glucógeno con el consiguiente aumento de gluconeogénesis y cetogénesis. (12)

Las proteínas plasmáticas también sufren alteraciones como

consecuencia del metabolismo alterado de la glucosa. Se ha postulado que en los diabéticos, cualquier proteína expuesta a altas concentraciones de glucosa sufren glicosilación como ocurre en el caso de las apolipoproteínas, cuyos aminoácidos libres, al glicosilarse sufren alteraciones estructurales para posteriormente participar en reacciones que dará origen a nuevos productos (Fig. 1) que incluyen Pentosidina, Pirrolina y Carboximetil-lisina .

La reacción de Maillard es probablemente la de más importancia en proteínas estructurales de larga vida como el colágeno, pero también puede afectar proteínas de vida corta como las mencionadas apolipoproteínas, particularmente aquéllas secuestradas en las paredes de los vasos sanguíneos.

La glicosilación no enzimática implica una reacción del grupo aldehído de la glucosa a grupos amino libres de Lys ó Arg presentes en las apolipoproteínas, formando un compuesto de tipo inestable conocido como Base de Schiff para posteriormente dar lugar, por un reordenamiento de Amadori a una cetoamina la cual dará origen, en condiciones oxidativas, productos finales como los mencionados anteriormente, generando anomalía funcional de las proteínas que les originaron, por ejemplo, afectando la función enzimática, la afinidad de receptores a sus ligandos, la velocidad de catabolismo protéico ó predisponiendo al daño oxidativo. (14)

Residuo de Lys en LDL apo-B

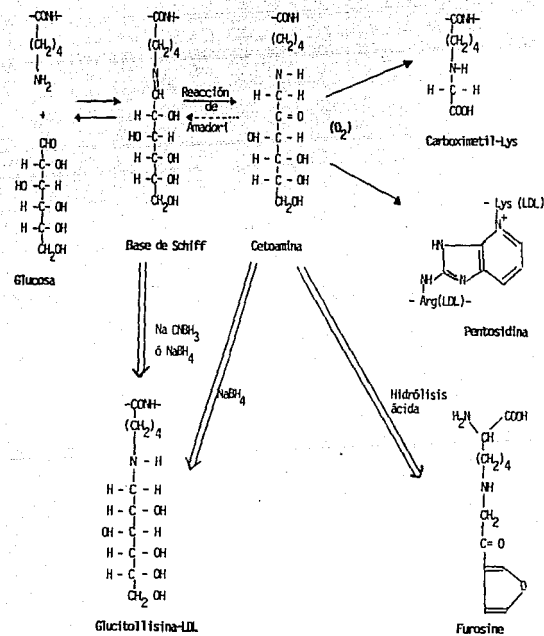


FIG. 1.- Reacciones de glucosilación y oxidación. Líneas cerradas son eventos que suceden "in vivo"; líneas abiertas, eventos que suceden "in vitro". Tomado de Lipoprotein Glycation and Metabolic Consequences 1992.

El proceso anterior de fijación de residuos de glucosa se han observado en las proteínas séricas, apolipoproteínas, factor de Von Willebrand, colágeno, mielina, proteínas constituyentes de membranas de eritrocitos y proteínas glomerulares.

La glicosilación protéica, por ser un fenómeno irreversible y no enzimático, se incrementa progresivamente con el aumento de las glucemias promedio de un individuo diabético, incrementando sus valores respecto de un individuo normal, dando lugar a complicaciones a largo plazo en el diabético. (13,14)

#### 1.5.- MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA DIABETES MELLITUS

A una concentración de glucosa sérica mayor de 180 mg/dl, no hay una reabsorción total de glucosa en los riñones funcionalmente normales, por lo que habrá una excreción urinaria de la misma, acompañada de agua para su solubilización originando una pérdida neta de agua orgánica y por consiguiente un aumento de la sed (polidipsia), asociándose también con un aumento del apetito (polifagia).

La pérdida de agua implica pérdida de electrolitos, incluidos  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  y otros iones, aumentando la os

molaridad del plasma y por consiguiente ocasionando deshidratación extracelular e hipovolemia, manifestándose en coma hiperosmolar progresivamente.

Una consecuencia metabólica de la acumulación de acetoacetato y ácido B-hidroxibutírico es un descenso del pH, haciendo virar el sistema del bicarbonato a la izquierda, produciendo más ácido carbónico y dióxido de carbono, estimulando el centro respiratorio e incrementando su actividad, expresándose clínicamente como precoma seguido del coma diabético. (12)

Los síndromes clínicos se pueden clasificar para fines prácticos en tres grupos:

Alteraciones que afectan vasos sanguíneos de mediano a grueso calibre (Macroangiopatía ó Aterosclerosis)

Transtornos que afectan arteriolas ó capilares (Microangiopatía)

Conjunto de alteraciones, algunas exclusivas de los diabéticos, que afectan el sistema nervioso central, piel y otras partes del organismo.



## 1.6.- COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS

La etiopatogenia de los síndromes diabéticos crónicos está menos definida que la de los síndromes agudos y representan una amenaza a la calidad y duración de la vida del paciente diabético.

1.6.1.-MACROANGIOPATIA .- Constituye una de las causas más importantes de mortalidad en la diabetes. El mecanismo por el cual se acelera el proceso aterosclerótico parece ser multifactorial, entre otros: la hiperinsulinemia presente en muchos diabéticos, la obesidad coexistente, aumento de la glicosilación protéica no enzimática, alteraciones en la agregación plaquetaria y en factores solubles de la coagulación y como uno de los factores más importantes, la alteración en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas. (13, 16)

1.6.2.-MICROANGIOPATIA.- Término anatómico que describe lesiones degenerativas en los vasos sanguíneos de pequeño calibre debido principalmente, al grado y duración de la hiperglucemia afectando en gran manera, globo ocular y riñón.

1.6.2.1.- Retinopatía diabética.- Respecto al deterioro

visual, la retinopatía diabética contribuye a la ceguera en un 86% de pacientes insulino-dependientes (DM1D) y en un 30% de pacientes no insulino-dependientes (DM2D), incrementándose la prevalencia con la edad y duración de la diabetes.

Se postula que la retinopatía es un resultado de excesiva actividad de varias vías y se evidencia la participación de la Aldosa reductasa en vasos de retina cuando algunos de los desórdenes funcionales observados en animales hiperglucémicos pueden ser prevenidos por inhibidores de la enzima, cuya administración inhibe el engrosamiento de la membrana en vasos de retina de ratas con galactosemia ó diabetes. (17)

La relación entre retinopatía y las manifestaciones metabólicas de la diabetes es material de continua controversia. Los estudios en pacientes no han establecido si el desarrollo ó progresión de retinopatía diabética puede ser efectivamente inhibida por el mejor control de la glucemia. (18)

**1.6.2.2.- Nefropatía diabética.-** La enfermedad renal es la mayor causa de muerte entre pacientes diabéticos, sobre todo en mayores de 65 años.

Se puede decir que la nefropatía diabética es un síndrome clínico caracterizado por albuminuria, hipertensión e insuficien-

cia renal progresiva. Histológicamente está asociada con un engrosamiento de la membrana basal glomerular y deposición de esta en el mesangio, las lesiones tienen características nodulares difusa y exudativa, con frecuencia coexisten con hialinización glomerular.

En recientes estudios se demostró que en una galactosemia experimental, el glomérulo permaneció libre de la hipertrofia, expansión mesangial y obliteración glomerular. La observada diferencia entre retinopatía y glomerulopatía en galactosemia experimental sugieren que ambas difieren en patogénesis. (18)

Otras investigaciones postulan que la Pentosidina y la E-pirrol-lys, productos finales de la reacción de Maillard a partir de glucosa ó ciertas pentosas con L-Lys, L-Arg ó colágeno bajo condiciones oxidativas, son reconocidas por receptores de la superficie de macrófagos y monocitos estableciéndose en la matriz glomerular y arteriolar del tejido renal de pacientes diabéticos, siendo el incremento de Pentosidina en los casos de uremia, uno de los factores que cataliza el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes. (19)

Los factores de riesgo asociados con la alta prevalencia de nefropatía en DMID son: un pobre control de glicemia, hipertensión y tabaquismo. Para la nefropatía en DMNID se afirma que la edad y el nivel de glucosa son principalmente asociados

al desarrollo de persistente proteinuria en DMNID que la duración de la diabetes, hipertensión y el tabaquismo.

Estudios en pacientes DMID y nefropatía diabética han demostrado que la terapia antihipertensiva puede reducir ó revertir lentamente la declinación de la función renal. Otros estudios han sugerido que el mejoramiento del control de la glucemia y la restricción de proteínas de la dieta pueden disminuir el curso de la nefropatía diabética, aunque realmente son necesarios otros estudios confirmatorios. (18)

El síndrome nefrótico también es asociado con un incremento en la concentración de lipoproteínas en plasma. La hipertriglicéridemia en la forma de VLDL puede contribuir sustancialmente a la hiperlipidemia. Se han realizado estudios en ratas con nefropatía inducida con Puromicín amino-glucósido y se demostró que las VLDL de ratas nefróticas no pueden ser lipolizadas eficientemente por el sistema lipolítico del plasma, lo cual, en adición con un incremento en la producción hepática de TG causan la Hiperlipidemia observada. (20)

Otras investigaciones realizadas sobre los niveles alterados de lípidos y apolipoproteínas en relación a la persistente microalbuminuria en pacientes diabéticos Tipo II, mostraron niveles superiores en comparación con pacientes control no

microalbuminúricos (21), luego entonces, se demuestra la relación entre los niveles séricos de lípidos y la presencia de alteraciones renales.

Para comprender la importancia de la determinación del perfil de lípidos en pacientes diabéticos, primero debemos revisar algunos conceptos:

## 1.7.- L I P I D O S

### 1.7.1.- DEFINICION DE LIPIDOS

Compuestos de origen biológico cuya principal característica es ser insoluble en agua pero solubles en disolventes orgánicos con los cuales se logra extraer de plasma ó suero casi un gramo de grasa por decilitro y son los llamados lípidos totales. (11,22)

Desde luego, el extracto obtenido no indica nada acerca de los componentes químicos parciales y de los diferentes complejos de lípidos y lipoproteínas.

### 1.7.2.- IMPORTANCIA DE LOS LIPIDOS

Los lípidos son indispensables, ya que intervienen en funciones básicas como:

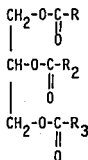
Formación de los elementos estructurales de las membranas.

Manteniendo en su posición y protegiendo a diversos órganos y como fuente de energía.

Formando parte importante del sistema nervioso e interviniendo en la composición y formación de diversas hormonas esteroides, vitaminas y ácidos biliares.

1.7.3.- ACIDOS GRASOS.- Son cadenas hidrocarbonadas con un grupo carboxilo terminal, la cadena hidrocarbonada puede ser saturada como en el ácido Palmítico ó puede tener uno ó más dobles enlaces como ocurre en el ácido oléico.

1.7.4.- TRIGLICERIDOS.- Son compuestos en los cuales cada uno de los tres grupos alcohólico del glicerol se ha esterificado con un ácido graso:



Constituyen la familia más abundante de lípidos y los principales componentes de depósito ó reserva de las células animales ó vegetales.

Los principales tejidos en los que se lleva a cabo la síntesis de Triglicéridos (TG) son : tejido adiposo, hígado, intestino y glándula mamaria durante la lactancia.

Los TG sintetizados endógenamente, a diferencia de los obtenidos por la dieta, son transportados por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) producidas principalmente en el hígado, y se liberan de ellas por la misma lipasa que actúa sobre los quilomicrones.

En condiciones normales, el aumento del nivel de glucosa en sangre provoca un aumento de la secreción de insulina y una disminución de la secreción de Glucágon, así, la mayor entrada de glucosa en el tejido adiposo suministra glicerol-3-fosfato para la síntesis de triacilglicéridos.

1.7.5.- FOSFOLIPIDOS.- Componentes principales de las membranas celulares. Se componen de un alcohol, ácidos grasos, ácido fosfórico y otro compuesto que puede ser colina, etanolamina, serina ó inositol. Todos los fosfolípidos se encuentran en grandes cantidades en el sistema nervioso, además, se encuentran en

las envolturas de las lipoproteínas, con mayor abundancia en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). (9,10,22,23)

#### 1.7.6.- COLESTEROL

Es la fracción de lípidos conocida por más tiempo y que más se determina. Brown y Goldstein dicen que el colesterol es la molécula pequeña de la Biología que ha recibido más condecoraciones. 13 Premios Nóbel han sido otorgados a los científicos por su dedicación a su conocimiento.

Su compleja estructura y su síntesis a partir del acetato a través de una serie de enzimas, ha atraído la atención de los científicos. La fascinación que ejerce es por la función esencial en membranas celulares, modulando la fluidez y manteniendo la barrera entre la célula y el medio circundante, porque es el principal material para la manufactura de hormonas esteroideas y ácidos biliares y finalmente, la observación de como los niveles elevados de colesterol sanguíneo acelera la formación de placas ateroscleróticas. Los autores mencionan que el colesterol es como la cara de Janus, su absoluta insolubilidad en agua le hace útil en membranas celulares pero también letal cuando se acumula, por ejemplo, en las paredes arteriales y no puede ser fácilmente movilizado, desarrollando así placas ateroscleróticas. (24)



## Estructura:

Pertenece a un gran subgrupo de esteroides llamados esteroides, que tienen un grupo hidroxilo en el carbono 3 del anillo A y una cadena ramificada en el carbono 17 (Fig.3). Se encuentra en forma de alcohol libre ó de éster de ácidos grasos de cadena larga del grupo hidroxilo situado en el carbono 3. (9)

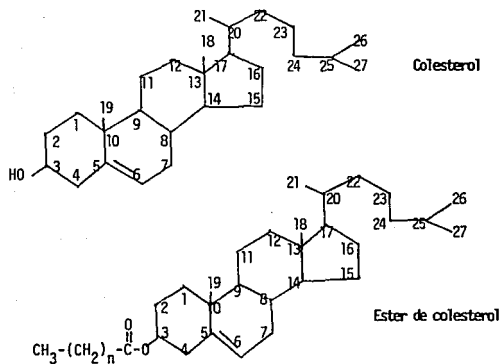


Fig. 3.- Estructura del colesterol y del éster de colesterol.

Tomado de Bioquímica de Lehninger. "Lípidos, Tipo-proteínas y membranas" Año 1984.

**Propiedades:**

El colesterol funde a 150°C, es insoluble en agua pero se extrae fácilmente de los tejidos con cloroformo, éter, benceno ó alcohol caliente.

**Origen:**

El colesterol puede obtenerse de la dieta ó puede sintetizarse "de novo" a partir de Acetil-CoA. En los mamíferos, el sitio principal de síntesis de colesterol es el hígado a través de los mecanismos enzimáticos por los cuales, 1) el ácido acético se convierte en ácido mevalónico, 2) el ácido mevalónico se transforma en escualeno y 3) el escualeno se convierte en colesterol. (10, 23) (Fig. 4)

También se forman cantidades apreciables de colesterol en el intestino, corteza suprarrenal, piel, gónadas y aorta, el proceso ocurre en la fracción microsómica y en el citoplasma.

Un adulto sometido a dieta pobre en colesterol, sintetiza normalmente unos 800 mg de colesterol por día. La velocidad de formación de colesterol en estos órganos está fuertemente influida por la cantidad de colesterol absorbido en la dieta. Al respecto, algunos estudios realizados indican que una dieta alta en carbohidratos complejos, alta en fibra, baja en grasas y colesterol y combinado con ejercicios aeróbicos, disminuyen

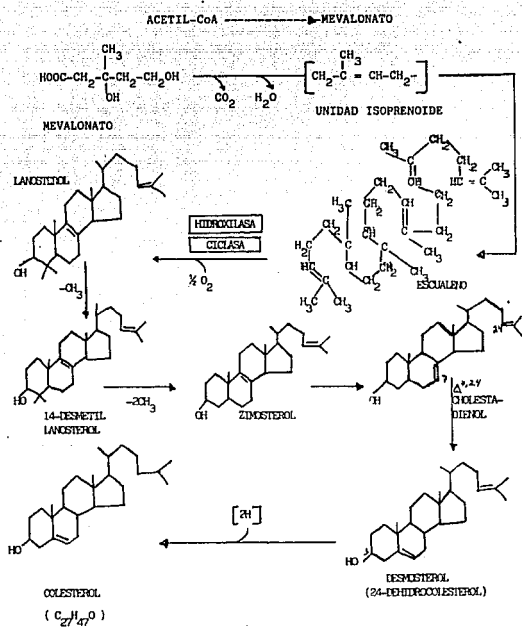


Fig. 4.- Síntesis de Colesterol a partir de Acetil-CoA  
Tomado de Lípidos Séricos en la clínica de Zorrilla E. 1989

el nivel de colesterol total en suero a aproximadamente 150 mg/dl, asimismo, desciende LDL a un promedio de 23% y HDL en aproximadamente 11%, los autores aseguran que es inapropiado afirmar que la dieta que induce decremento en HDL-c acarrea los mismos riesgos de aterosclerosis que el decremento de HDL-c sin llevar a cabo la dieta. (25)

#### Eliminación:

El colesterol se elimina del organismo por dos vías principales: conversión en ácidos biliares y excreción de esteroides neutros en heces fecales. La excreción urinaria de hormonas esteroideas o sus derivados es cuantitativamente poco importante como mecanismo de excreción de colesterol. (23)

#### Transporte:

Los organismos multicelulares resuelven el problema del transporte del colesterol por esterificación del estero con ácidos grasos y empaquetando estos ésteres en lipoproteínas.

Los ésteres de colesterol formados son muy hidrófobos para pasar a través de las membranas y ser entregados a las células correspondientes, por lo que este problema de entrega es resuelto por receptores de Lipoproteínas, del cual el prototipo es el receptor LDL. (24)

## 1.8.- LIPOPROTEINAS

### Definición:

Las lipoproteínas plasmáticas son generalmente partículas esféricas con una superficie que consiste en gran parte de fosfolípidos, colesterol libre y proteína, además, un centro que contiene principalmente TG y colesterol ya sea libre ó esterificado. (26)

### Clasificación:

Su clasificación se ha basado en la densidad, composición y movimiento electroforético, dividiéndose en varias clases, de acuerdo a su densidad en estado creciente. (Cuadro 2)

#### 1.8.1.- QUILOMICRON

Son las mayores partículas entre las lipoproteínas. Su densidad es muy baja, son ricos en triacilgliceroles y su contenido protéico no alcanza el 2%. Por la pequeña participación de las proteínas en relación a la masa total, las partículas aparecen en forma neutra en la electroforesis, o sea, se quedan en el lugar de aplicación.

Los quilomicrones son la forma de transporte de los triglicéridos exógenos. Sólo están presentes en la circula-

## LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

	Tamaño molecular relativo	Densidad (gr/dl)	Electroforesis en agarosa	Origen	Apolipoproteinas	Centro lipídico	Función	Destino
Quilomicrones	800	0.95	Quilo	Intestino	Apo-A-I, apo-A-II, apo-A-IV, apo-B-48, apo-C, apo-E.	Triglicéridos	Transporte de triglicéridos de la dieta.	Almacenamiento y metabolismo de triglicéridos en las células.
Lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL)	300 a 800	1.006	Prebeta	Higado	Apo-B-100, apo-C, apo-E.	Triglicéridos, éster de colesterol.	Transporte de triglicéridos sintetizados endógenamente y colesterol.	Almacenamiento y metabolismo de triglicéridos en las células.
Lipoproteinas de baja densidad (LDL)	200	1.063	Beta	Metabolismo de VLDL intravascular	Apo-B-100	éster de colesterol	Transporte de ésteres de colesterol de origen hepático e intravascular.	células periféricas
Lipoproteinas de alta densidad (HDL)	75 a 120	1.21	Alfa	Intestino, higado, reacciones metabólicas intravasculares.	Apo-A-I, apo-A-II, apo-C, apo-E	éster de colesterol.	Transporte "inverso" de colesterol desde la periferia para su metabolismo	Higado, tejido esteroideogénico.

CUADRO 2.- Tomado de Isquemia and Infarction: "When and How to treat the Dyslipidemia" y QUIMICA CLINICA de Kaplan "Lipoproteinas", 1988.

ción durante la fase de digestión y desaparecen aproximadamente 12 horas después de la ingestión. (22)

Los TG de los Quilomicrones se hidrolizan por efecto de la Lipasa de Lipoproteína presente en el endotelio vascular (Fig.5) Los ácidos grasos libres resultantes son captados por las células para la obtención de energía y por los adipositos para su almacenamiento en forma de TG. El residuo, rico en colesterol, es conocido como "Remanente de Quilomicrones" y es incorporado por el hígado. (27)

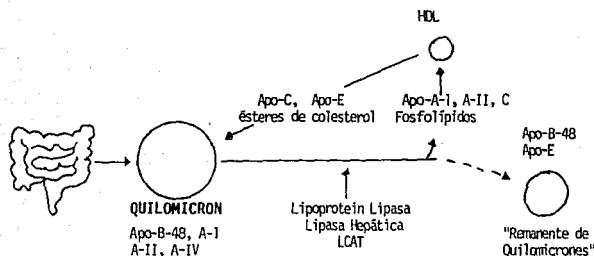


Fig. 5.- Esquema del metabolismo de los Quilomicrones.

Tomado de Ischemia and Infarction. When and How to treat the Dyslipidemia. Año 1988

### 1.8.2.- LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL)

#### Estructura:

Las VLDL son partículas subesféricas, constituidas por un núcleo de TG endógenos (55%) y algunas moléculas de ésteres de colesterol en un 20%, rodeada de lípidos más polares (fosfolípidos y colesterol, con sus cabezas hidrofílicas orientadas hacia el exterior.

Las apoproteínas más abundantes y de mayor importancia funcional en las VLDL humanas son las apo-B-100 y C-II, aunque también hay C-I y apo-E.

La apo-B-100 y la apo-C-II desempeñan una función crítica en la configuración estructural de las VLDL, la primera, determinando el reconocimiento de las lipoproteínas que la transportan, por parte de receptores específicos en las células de distintos tejidos; por su parte, la apo C-II estimula la actividad catalítica de la Lipoprotein Lipasa. (28)

#### Síntesis:

Se lleva a cabo en el hígado en un 90% y en un 10% en la mucosa intestinal a partir de los lípidos de la dieta; es incrementada la síntesis en personas obesas, es regulada en parte por dieta y hormonas y es inhibida por la sobrecaptación de remanente



de quilomicrones en el hígado.

Los triacilglicéridos de las VLDL son de procedencia endógena, se sintetizan en el hígado a partir de los productos que le llegan derivados de la lipólisis del tejido adiposo y junto con los de síntesis en el propio hígado se esterifican para la formación de TG. Finalmente, estos TG se acoplan con fosfolípidos, colesterol y las apoproteínas correspondientes, para configurar las partículas de VLDL, que salen del hígado a la circulación con destino a los distintos tejidos periféricos. (29)

#### Catabolismo:

Al llegar a la circulación sistémica, las partículas nacientes de VLDL ceden colesterol libre a las HDL, mientras que reciben de estas colesterol esterificado, apo C y apo E, configurándose así las partículas maduras de VLDL (Fig.6), que al poseer ya apo C-II en su exterior pueden interactuar con la Lipoproteína Lipasa (LPL) de los tejidos extrahepáticos. Al actuar sobre las VLDL, esta enzima hidroliza los TG dando lugar a ácidos grasos libres y glicerol, al mismo tiempo que facilita la cesión de apo C y apo E a las HDL, agotando así poco a poco el efecto de la LPL y recibiendo colesterol esterificado de las HDL. Así, las VLDL se transforman de manera progresiva en partículas de menor tamaño y mayor densidad denominadas Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

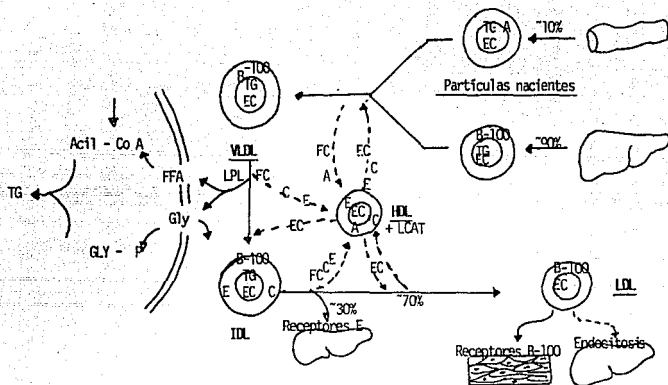


Fig. 6.- Esquema del metabolismo de las VLDL. TG, triglicéridos; EC, ésteres de colesterol; FC, colesterol libre; FFA, ácidos grasos libres; C, colesterol; E, apo E; A, apo A. LCAT, Lecitin colesterol aciltransferasa. Tomado de "Metabolismo de las Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Herrera, E., Bioquímica y Biología molecular. 1986

Una pequeña fracción de estas IDL es captada por los tejidos que reconocen la apo E de la capa externa, para ser internalizadas y catabolizadas. Las demás prosiguen su intercambio de componentes con las HDL, dando lugar a partículas de menor tamaño y mayor contenido de colesterol esterificado, denominadas Lipoproteínas de baja densidad.

Parece ser que esta transformación de IDL en LDL es facilitada por la Lecitin colesterol aciltransferasa (LCAT). (28)

### 1.8.3.- LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)

Constituyen el producto final del catabolismo de las lipoproteínas VLDL. Su proporción es de 50% aproximadamente.

#### Estructura:

Las LDL son partículas esféricas con una masa de  $3 \times 10^6$  daltons y un diámetro de 22 nm. (Fig 7)

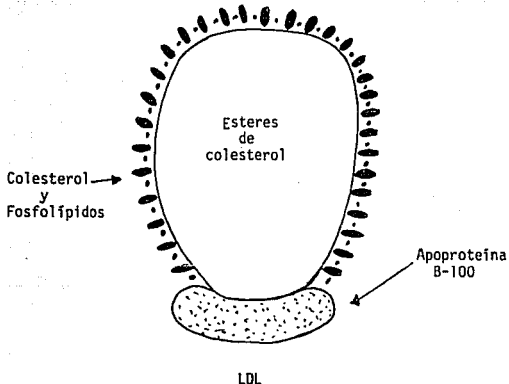


Fig. 7.- Estructura de LDL. Tomado de "A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis" de Brown M. and Goldstein J.; 1986

Cada partícula de LDL contiene aproximadamente 1500 moléculas de colesterol esterificado, más frecuentemente de ácido linoléico, constituidos en un núcleo hidrofóbico el cual está rodeado de una envoltura hidrofílica compuesta de 800 moléculas de fosfolípidos, 500 moléculas de colesterol no esterificado, y una molécula de apoproteína B-100. La elevación de colesterol en sangre es usualmente atribuible a un incremento de el número de estas partículas. (24)

#### Síntesis:

Como se ha expuesto anteriormente, la formación de LDL se produce principalmente a partir de las IDL que no han sido internalizadas y catabolizadas por el hígado a través de los receptores para la apo-E. Así, el resto de las IDL (aproximadamente 70%) prosigue su intercambio de componentes con las HDL, liberando en forma sucesiva las moléculas restantes de TG y todas las apoproteínas a excepción de apo B-100, e intercambiando ésteres de colesterol.

En este punto, las LDL han reducido su tamaño aproximadamente 6 veces, sin embargo, en el aspecto clínico constituyen la fracción más importante ante todo por su efecto aterógeno y por sus funciones fisiológicas, puesto que de ellas depende la provisión de colesterol a las células periféricas y la regulación de la síntesis de novo en estos lugares. (28)

Las etapas de incorporación del colesterol por la vía LDL requiere de un receptor, el cual es una glucoproteína que se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso y que se encuentra estratégicamente localizado en la superficie de las células.

(Fig. 8)

#### Catabolismo:

Estos receptores se complejan con LDL y la internalizan a la célula por endocitosis, así, la lipoproteína internalizada es entregada a lisosomas, donde sus ésteres de colesterol son hidrolizados. El colesterol liberado es usado por la célula para la síntesis de membrana plasmática, ácidos biliares y hormonas esteroideas, ó almacenado en forma de ésteres de colesterol citoplásmico.

Dos propiedades del receptor: su alta afinidad por LDL y su habilidad para circular múltiples veces dentro y fuera de la célula, permite que grandes cantidades de colesterol sean entregados a los tejidos del cuerpo y al mismo tiempo, mantener la concentración de LDL en la sangre lo suficientemente baja para evitar la formación de placas ateroscleróticas.

Cuando la función del receptor LDL es inapropiadamente disminuida como resultado de defectos genéticos ó en respuesta a signos regulatorios deficientes, el mecanismo de protección

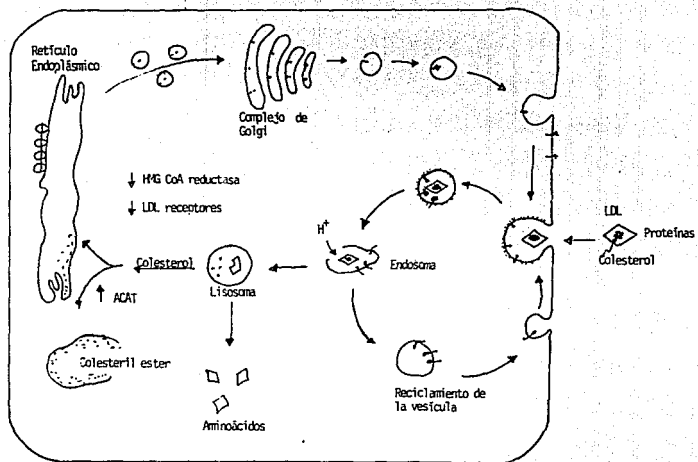


Fig 8.- Ruta del Receptor LDL en células mamíferas. HMG CoA denota 3-hidroxi-3metilglutaril CoA reductasa; ACAT: acil-CoA: colesterol aciltransferasa. Las líneas verticales indican los efectos regulatorios.  
Tomado de A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. Brown, M; Goldstein, J. 1986

se pierde, el colesterol se refuerza paulatinamente en plasma y sobreviene la aterosclerosis. (24)

#### Regulación:

El contenido de colesterol de las células que metabolizan activamente las LDL se regula de dos maneras:

El colesterol liberado suprime la transcripción del gen que codifica la 3-hidroxi-3-metilglutaril -CoA reductasa, la cual participa en la síntesis "de novo" del colesterol.

El propio receptor de LDL está sujeto a regulación feedback. Cuando abunda el colesterol dentro de la célula, dejan de sintetizarse nuevos receptores de LDL y así, queda bloqueada la incorporación de más colesterol procedente de las LDL del plasma. (10,24)

#### 1.8.4.- LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)

##### Estructura:

Las HDL son el complejo lípido-proteína más pequeño de las lipoproteínas. Consisten de aproximadamente 50% de lípidos y 50% de proteínas, flotan a una densidad más elevada que cualquier otra molécula lipoprotéica. La mayoría de lípidos son fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y triglicéridos(26)

La mayoría de proteínas son apo A-I y apo A-II, en recientes estudios (29), se han aislado partículas de lipoproteínas conteniendo sólo apo A-I y se ha comprobado que es la fracción protéica que actúa en el proceso de transporte inverso del colesterol.

##### Síntesis:

Las moléculas nacientes de HDL son sintetizadas en las células mucosas intestinales y en los hepatocitos a través de un proceso análogo al de la síntesis de las VLDL y quilomicrones.

Existen dos subfracciones: la HDL<sub>2</sub> y la más densa y abundante: la HDL<sub>3</sub>, la cual se forma como resultado de la hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos por la lipasa hepática.

La conversión de HDL<sub>2</sub> a HDL<sub>3</sub> es también acompañada por disminución de apo A-I. El balance de éste ciclo puede ser desplazado hacia el aumento de HDL durante lipemia alimentaria o hacia



disminución de HDL durante el ayuno. (30) (Fig. 9)

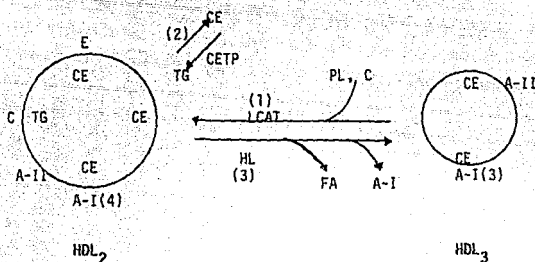


Fig. 9.- Interconversión de HDL. Tomado de "Plasma High Density Lipoproteins". Department of medicine, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York. 1990.

#### Metabolismo:

La mayor función de HDL es actuar como un receptáculo para el exceso de fosfolípidos y colesterol derivados de las células ó como productos de lipólisis. Estos lípidos son normalmente reciclados desde HDL a el hígado en un proceso denominado de "Transporte inverso". (Fig. 10)

Este proceso involucra una vía directa donde el colesterol es transferido dentro de HDL y entonces captado por el hígado,



La lipólisis de Quilomicrones y VLDL por la LPL resulta en la transferencia hacia HDL, el colesterol libre difunde dentro de HDL desde otras lipoproteínas, eritrocitos y células endoteliales, entonces, la Lecitín colesterol acil. transferasa (LCAT) utiliza fosfolípido y colesterol como sustratos para generar ésteres de colesterol, lisofosfolípidos y ácidos grasos libres que pueden entonces ser ligados a la albúmina (alb), luego, la Colesterol éster proteína transferasa (CETP) efectúa el intercambio de ésteres de colesterol con TG de VLDL ó Quilomicrones para su posterior hidrólisis por la Lipasa hepática (LH), dando por resultado una remoción del centro lipídico. (30)(Fig.11)

#### Variaciones de HDL

desafortunadamente, los estudios cinéticos no proporcionan información sobre los mecanismos moleculares responsables de la variación de los niveles de HDL. Se mencionan algunos factores (Cuadro 3) que alteran dichos niveles.

De acuerdo a recientes conceptos, el incremento en la actividad de la LPL causa un incremento en HDL. Algunas investigaciones han demostrado un incremento del 10% en HDL a través del ejercicio muscular, asociándolo con una lipólisis aumentada de VLDL.

En algunos estudios se ha observado la disminución de HDL con una dieta aumentada en carbohidratos complejos, se ha reporta-

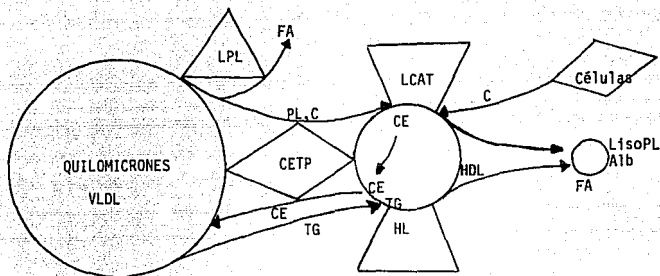


Fig. 11.- Modificación enzimática de HDL. Tomado de PLASMA DENSITY LIPOPROTEINS. LCAT, Lecitin colesterol acil transferasa; CETP, Colesterol éster protein transferasa; HL, lipasa hepática; LPL, Lipoproteín Lipasa. 1990

do que este decremento es debido en parte a una realizada velocidad catabólica de apoproteína A-I, estos estudios han demostrado que una dieta baja en colesterol indicará bajos niveles de HDL y que estos resultados serán compatibles con un bajo riesgo de aterosclerosis. (25)

CUADRO 3.- ALGUNOS FACTORES QUE ALTERAN LOS NIVELES DE HDL

Incremento de HDL	Decremento de HDL
Sexo femenino	Dieta baja en grasas
Ejercicio físico	Dieta alta en grasas poli-
Consumo de alcohol	insaturadas
ácido nicotínico	Probucol, B-bloqueadores,
Consumo de fibra	Progestinas y andrógenos
Fenitoína	tabaquismo

Tomado de PLASMA HIGH DENSITY LIPOPROTEINS. 1990

El incremento en HDL asociado con el consumo de alcohol puede ser debido a la lipólisis realizada de VLDL por la incrementada actividad de LPL en tejido adiposo. Estas observaciones señalan la importancia de la actividad de la LPL en tejido muscular y adiposo como factores regulatorios de HDL. La actividad de la HL es inversamente correlacionada con los niveles de HDL y es menor en mujeres que en hombres, es incrementada por andrógenos y disminuida por estrógenos, tratamientos que disminuyen e incrementan HDL respectivamente. (30)

### 1.9.- PAPEL DE LOS LIPIDOS EN LA NEFROPATIA DIABETICA

Se considera que en la insuficiencia renal, el mecanismo predominante para la hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL parece ser la actividad reducida de la LPL. Algunos estudios en pacientes con síndrome nefrótico proponen que la anomalía en lípidos es consecuencia de disminución del metabolismo del Mevalonato en el riñón, lo cual incrementa el sustrato disponible en el hígado para la lipogénesis. (31)

Otros investigadores han especulado acerca de los mecanismos por los cuales la hiperlipidemia puede acelerar el daño glomerular. Proponen que las células mesangiales, al semejarse a células musculares lisas modificadas pueden acumular material lipídico, debido a unión específica, sobrecaptación de LDL y proliferación en respuesta a LDL.

Más recientemente, las células mesangiales han sido presentadas por tener receptores para LDL oxidada, la cual es la forma más tóxica de LDL y es involucrada en la producción de aterosclerosis. Además, LDL oxidada puede causar adherencia de monocitos a células endoteliales vasculares y esta adherencia puede ocurrir en el glomérulo. (32)

Existen razones para creer que la hiperglicemia puede empeorar la oxidación de lípidos y lipoproteínas, por ejemplo, la observa-

ción de que bajos niveles de peróxidos de lípidos circulan en animales y humanos diabéticos bien controlados. Si se prueba que la oxidación de lipoproteínas facilita el desarrollo de la lesión vascular, estos eventos pueden ayudar a explicar la acelerada aterosclerosis sufrida por pacientes diabéticos. (33)

Algunos autores mencionan que el empeoramiento de dislipidemia ocurre con frecuencia con la progresión de nefropatía diabética, pero desafortunadamente, la experiencia con fármacos hipolipemiantes es poca para los pacientes diabéticos y parece prematuro el uso de ellos en la práctica de rutina, en cambio, las modificaciones en la dieta parecen ser beneficiosas, por lo que deben ser impulsadas. (34)

## 1.10.- VALORES DE REFERENCIA PARA LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS

Substancia	Método	Valores : mg/dl
LIPIDOS TOT.	FOSFOVAINILINA	450-1000
TRIGLICERIDOS	Pba. enzimática colorimétrica. High performance (GPO-PAP)	< 200 : Tx* no necesario 200 : Tx dependiente de HDL-c ó LDL-c > 500 : Tx sí necesario
COLESTEROL	Enzimático Colesterol-esterasa/oxidasa (CHOD-PAP)	220 : Sospechoso 260 : elevado
LDL-c	CHOD-PAP y CHOD-Yoduro	< 150 : Sin riesgo 150-190 : Sospechoso > 190 : Riesgo
HDL-c	CHOD-PAP	> 65 : Mujeres: pronóstico favorable > 55 : Hombres: pronóstico favorable 45-65 : Mujeres: riesgo promedio 35-55 : Hombres: riesgo promedio < 45 : Aumento de riesgo

Tx\* : tratamiento



## 1.11.- VALORES DE REFERENCIA PARA LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS EN POBLACION MEXICANA.

### COLESTEROL

Algunos autores de estudios de Hiperlipidemias en México, han llegado al consenso de que valores de colesterol total menores de 200 mg/dl no representa factor de riesgo; de 200-240 mg/dl supone valores limitrofes, pudiendo representar factor de riesgo ó nó de acuerdo a la asociación con otros factores; las cifras iguales ó superiores a 240 mg/dl ya se considera peligroso. (35)

Otros estudios realizados en población urbana de la Cd. de México sobre valores de referencia de colesterol (36), señalaron que el promedio presentado para el método de Lieberman Burchard fué de 110-230 mg/dl, sin ninguna significancia respecto al sexo ni tampoco entre las edades.

### TRIGLICERIDOS

Respecto a los triglicéridos, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología recomienda utilizar en México los valores de triglicéridos que han sido recomendados en E.U.A. y Europa, los cuales son:

Trigliceridemia deseable	: < 250 mg/dl
Hipertigliceridemia moderada	: 250-500 mg/dl
Hipertrigliceridemia grave	: >500 mg/dl

(37)

**LDL-colesterol**

Para LDL-c, de acuerdo a investigaciones realizadas en México, se considera normal hasta 160 mg/dl en pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria, mientras que para los pacientes con ella comprobada ó presencia de dos factores de riesgo, es de 130 mg/dl . (35)

**HDL-colesterol**

No se encontraron estudios sobre valores de referencia para HDL-c.

**LIPIDOS TOTALES**

Algunos autores de estudios realizados en México (37), sugieren que actualmente no se considera útil ni conveniente practicar las determinaciones de lípidos totales, dado que implica un costo mayor y no agrega mayor información práctica a la obtenida con los resultados de colesterol total, triglicéridos y HDL-c.

## CAPITULO 2

### 2.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha observado en el Hospital Regional del ISSSTE "Zaragoza" que la mayoría de los pacientes diabéticos hospitalizados con insuficiencia renal crónica ó sin ella, presentan disminución del perfil de lípidos (Lípidos totales, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL), lo que no concuerda con la bibliografía reportada, la cual describe para el paciente diabético valores elevados en la mayoría de dichos parámetros.

Por lo mismo, en el presente estudio se pretende relacionar el perfil de lípidos con diversos factores que pudieron influir para la obtención de valores disminuido en los mencionados pacientes, cuando presentan insuficiencia renal crónica y en ausencia de ella.

## **2.2.- OBJETIVO GENERAL**

Comprobar experimentalmente si la Hiperlipidemia se presenta con una alta frecuencia en pacientes diabéticos Tipo II hospitalizados.

## **2.3.- OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinación de Lipoproteínas (HDL y LDL) en los pacientes diabéticos hospitalizados.

Determinación de lípidos (colesterol total, triglicéridos y lípidos totales) en los pacientes diabéticos hospitalizados

Determinación del perfil de lípidos en el paciente diabético hospitalizado con insuficiencia renal crónica.

Determinación del perfil de lípidos en el paciente diabético hospitalizado sin ninguna patología adicional.

#### 2.4.- HIPOTESIS

La disminución de los valores del perfil de lípidos observada en pacientes diabéticos hospitalizados, puede deberse al tipo de control para su padecimiento llevado a cabo por el paciente, previo a su hospitalización o durante ella, así como a la patología agregada que presente.

Cualquiera de estos factores, ya sea en conjunto o en forma aislada, pudiera contribuir a que una alta proporción de pacientes diabéticos hospitalizados, no presente el metabolismo de lípidos esperado para este padecimiento.

## CAPITULO 3

### MATERIAL Y METODOS

#### 3.1.- MATERIAL

##### 3.1.1.- BIOLÓGICO

Suero ó plasma

##### 3.1.2.- REACTIVOS

Para la determinación de lípidos totales en suero:

3321. Diagnóstica MERCK.

- 1) Reactivo de coloración (ácido fosfórico 11.9 mol/L, vainillina 8 mmol/L)
- 2) Solución patrón de lípidos (correspondiente a 1000 mg de lípidos/ 100ml)

Para la determinación de Colesterol enzimático en suero, (método CHOD-PAP). 14349 Diagnóstica MERCK

- 1) Reactivo de color A
- 2) Reactivo de color B
- 3) Mezcla de enzimas

Para la determinación de triglicéridos en suero.

Prueba enzimática colorimétrica High performance. Farmacéuticos LAKESIDE

- 1) Amortiguador
- 2) Enzimas/coenzima

Reactivo de precipitación HDL-colesterol (método CHOD - PAP)

14210. Diagnóstica MERCK

- 1) Reactivo de precipitación : ácido fosfotúngstico 1.4 mmol/L;  $MgCl_2$

Reactivo de precipitación LDL-colesterol (Métodos CHOD-PAP Y CHOD-Ioduro). 14992. Diagnóstica MERCK

- 1) Reactivo de precipitación : Sodio citrato 64 mmol/L; Heparina 100,000 UI/L

Suero de Referencia para Control de Calidad en Química Clínica QUALITROL PAT. 740306-9.

### 3.1.3.- MATERIAL DE VIDRIO Y DIVERSO

- Tubos de ensaye de 18 X 150
- Tubos de ensaye de 13 X 100
- Tubos de ensaye de 12 X 75
- Pipeta semi-automática de 500 microlitros
- Pipeta semi-automática de 100 microlitros
- Pipeta semi-automática de 50 microlitros
- Pipeta semi-automática de 20 microlitros
- Pipeta semi-automática de 10 microlitros
- Puntas desechables para pipeta semi-automática de capacidad para 500, 100, 50, 20 y 10 microlitros.
- Pipetas graduadas para 5 y 1 ml.

### 3.1.4.- INSTRUMENTOS

Espectrofotómetro CARL ZEISS Modelo PM2 DL

Centrífuga BECKMAN Modelo TJ - 6

Computadora PC Gamma Monitor monocromático



### 3.2.- METODOS

#### 3.2.1.- METODOLOGIA GENERAL

Para el desarrollo de la investigación, se utilizó una muestra representativa de la población de diabéticos que fueron hospitalizados, la cual quedó integrada por 100 pacientes diabéticos no insulino-dependientes, principalmente del servicio de Medicina Interna, a los cuales se les determinó el perfil de lípidos.

A los pacientes constituyentes de la muestra se les aplicó una entrevista personal basada en preguntas sobre sus hábitos alimenticios, medicamentos de control habitual, promedio de glucosa y todo lo que influyera en su control metabólico fuera del hospital.

Lo concerniente al manejo intrahospitalario del paciente se tomó de su respectivo expediente.

Los datos fueron concentrados en una computadora mediante el programa WS, el cual permitió el paquete estadístico Statical Package for Social Science (SPSS)

## 3.2.2.- DIAGRAMA DE DESARROLLO

Selección de las muestras sanguíneas de los pacientes diabéticos hospitalizados en Medicina Interna.



Determinación de lípidos totales a las referidas muestras mediante la reacción de la fosfovainilina.

Determinación de colesterol y triglicéridos a la muestra, por el método enzimático.



Determinación de LDL y HDL por el método de precipitación.

Investigar en los expedientes de los pacientes diabéticos, cuyas muestras se trabajaron en el laboratorio realizando las anteriores determinaciones, los antecedentes familiares patológicos, patología agregada en el paciente, así como el tipo de control llevado en el hospital.



Llevar a cabo la entrevista a los referidos pacientes, con el objeto de completar la información recabada en el expediente.



Concentrar los datos los datos obtenidos en la computadora, para llevar a cabo el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS.



**Técnica:**

Para cada serie de análisis se preparan un blanco y uno ó dos patrones.

Pipetear en tubos de ensaye:

	Problema	Patrón	Blanco
Suero	0.05 ml	-	-
Solución Patrón	-	0.05 ml	-
Acido sulfúrico 95-97%	2.0 ml	2.0 ml	-

Mezclar, calentar los tubos cerrados durante 10 min. en agua hirviendo y dejar enfriar durante 5 min., en agua fría. Pipetear de esta mezcla reactiva en un tubo de ensaye limpio:

Mezcla reactiva	0.10 ml	0.10 ml	-
Acido sulfúrico 95-97%	-	-	0.10 ml
Reactivo de coloración	2.0 ml	2.0 ml	2.0 ml

Mezclar y medir al cabo de 40-50 min. a 530 nm.

**Valores de referencia:**

450-1000 mg/dl

4.5-10.0 g/L

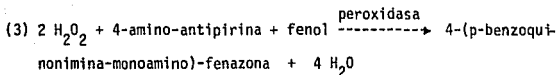
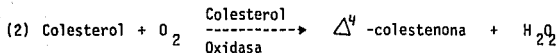
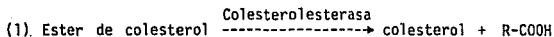
### 3.2.4.- COLESTEROL (CHOD-PAP)

#### Fundamento:

La Colesterolesterasa puede catalizar la esterificación del colesterol libre con ácidos grasos ó la reacción contraria, es decir, la hidrólisis de los ésteres de colesterol. En este caso cataliza la reacción contraria, dando por resultado colesterol libre, sobre el cual actúa la colesterol oxidasa produciendo una oxidación enzimática con liberación de peróxido de hidrógeno.

El peróxido de hidrógeno producido por la oxidasa se determina en presencia de una peroxidasa que cataliza la transferencia de oxígeno del peróxido a un aceptor cromogénico para formar un complejo coloreado, debido a su fuerte conjugación. (38,39)

#### Reacciones:



**Técnica:****Preparación de la soln. reactiva:**

Disolver el contenido de un frasco con agua destilada, llenandolo hasta la marca.

Disolver el contenido del frasco con 100 ml de agua destilada.

Estabilidad : 4 semanas a + 2°C -8°C

**Pipetear en tubos de ensaye:**

	<u>Blanco reactivo (BR)</u>	<u>Prueba</u>
Material de prueba	-	0.02 ml
Soln. reactiva	2.0 ml	2.0 ml

Mezclar, incubar el BR y la prueba 10 min a +20-25°C ó 5 min a 37°C .

Medir la Extinción del problema (Ep) frente al blanco de reactivos la extinción permanece estable durante 2 horas.

Cálculo de la concentración de colesterol a 546 nm :

$$E_{\text{prueba}} \times 905 = \text{mg/dl}$$

**Interpretación:**

para la detección del factor de riesgo hipercolesterolémico se recomiendan los siguientes intervalos límite:

Sospecha a partir de 220 mg/dl

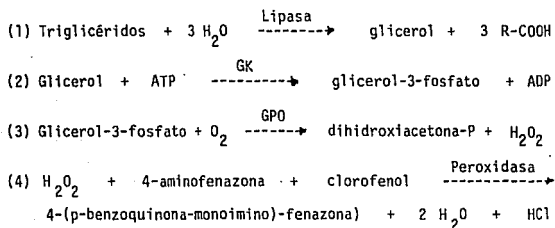
Elevado a partir de 260 mg/dl

## TRIGLICERIDOS

### Fundamento :

Los acilglicéridos experimentan hidrólisis por la acción de lipasas. La lipasa hidroliza parcialmente las grasas neutras liberando un ácido graso después de otro y dando lugar a diglicéridos y monoglicéridos, así como algunos ácidos grasos libres. La glicerina libre se fosforila a expensas del ATP por la Glicerol quinasa dando origen al glicerol-3-fosfato el cual es oxidado por la enzima glicerol fosfato oxidasa y transformarse en dihidroxiacetona fosfato, produciendo una cantidad equimolar de peróxido de hidrógeno el cual, a su vez, oxida un cromógeno adecuado apareciendo un producto de color rojo proporcional a la concentración de triglicéridos y glicerol libre en la muestra y que se puede medir en el espectrofotómetro. (38,40)

### Reacciones:



**Técnica:****Preparación de la soln. reactiva:**

Disolver el contenido del frasco (2)  
en un frasco (1) de amortiguador.

**Pipetear en tubos de ensayo:**

Suero ó plasma	0.02 ml
Soln. reactiva	2.00 ml

Mezclar e incubar 10 min a 20-25°C

En el lapso máximo de 60 minutos medir la extinción de la prueba  
frente a la solución reactiva, a 500 nm

La concentración de los triglicéridos se calcula como sigue:

$$760 \times E \text{ prueba}$$

**Interpretación:**

Criterios para el tratamiento de transtornos lipídicos.  
valores en mg/dl

	<u>tratamiento necesario</u>		
	NO	Dependiente del HDL-co lesterol ó resp. de LDL-c	SI
Colesterol	< 200	200-300	> 300
Triglicéridos	< 200	200	> 500
HDL-colesterol	> 35		< 35
LDL-colesterol	< 150		> 190



**LDL-COLESTEROL****Fundamento:**

Las lipoproteínas se precipitan en presencia de polianiones tipo sulfato de Heparina, sulfato de dextrano, fosfotungstato y otros, y también en presencia de cationes divalentes como  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  y  $\text{Mn}^{++}$ .

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se precipitan específicamente mediante la heparina en el punto isoeléctrico (pH 5.12), en tanto que las de alta densidad (HDL) y las de muy baja densidad (VLDL) permanecen en el sobrenadante.

**Reactivos:**

- (1) Reactivo de precipitación: sodio citrato 64 mmol/L  
Heparina 100,000 UI/L
- (2) Solución reactiva para la determinación de colesterol

**Técnica:****Precipitación :**

Pipetear en tubos de centrifuga;

Muestra	100 microlitros
reactivo de precipitación	1000 microlitros

Mezclar bien, dejarlo en reposo durante 10 minutos entre +15-25°C

Centrifugar a aproximadamente 4000 rpm. En el intervalo de 10 minutos después de centrifugar, se toma el sobrenadante para la determinación.

#### Valoración de LDL-colesterol

Pipetear en tubos de ensayo:

Sobrenadante	100 microlitros
Soln. reactiva (2)	1000 microlitros

mezclar bien e incubar 15 min entre +20-25°C ó 10 minutos a 37°C

Medir la Extinción de la muestra ( $E_{\text{problema}}$ ) frente a la solución reactiva (2), a 546 nm

#### Cálculo:

Para calcular la concentración de colesterol en el sobrenadante se aplica la siguiente fórmula:

$$C = E_{\text{problema}} \times 1084 \text{ (mg/dl)}$$

por tanto:

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{colesterol en el sobrenadante.}$$

#### Interpretación:

Sin riesgo : menor de 150 mg/dl

Sospechoso : 150-190 mg/dl

Riesgo : Mayor de 190 mg/dl

**HDL-colesterol****Fundamento:**

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de muy baja densidad (VLDL) se precipitan con ácido fosfotúngstico en presencia de iones Magnesio y pueden ser removidas por centrifugación. En el sobrenadante claro quedan las HDL-colesterol y puede valorarse utilizando el método Colesterol CHOD-PAP. Este método polianión-catión divalente da resultados aproximadamente un 5% más bajos que la ultracentrifugación. (40)

**Reactivos:**

- (1) Reactivo de precipitación : ácido fosfotúngstico 1.4 mmol/L  
MgCl 8.6 mmol/L
- (2) Solución reactiva para la determinación de colesterol.

**Técnica:****Precipitación**

Pipetear en tubos de centrifuga:

Muestra	200 microlitros
Reactivo de precipitación	500 microlitros

Mezclar bien, dejar en reposo durante 10 min entre +15-25°C

Centrifugar unos 15 minutos a aproximadamente 4000 rpm. dentro de las 2 horas siguientes después de centrifugar, se toma una alícuota del sobrenadante para la determinación del colesterol HDL

#### Valoración de HDL-colesterol

Pipetear en tubos de ensaye:

Sobrenadante	100 microlitros	-
Agua	-	100 microlit
Soln. reactiva (2)	1.000 ml	1.000 ml

Mezclar bien e incubar 10 minutos entre +20-25°C ó 5 minutos a 37°C.

Medir la extinción de la muestra ( $E_{\text{problema}}$ ) frente a un blanco de reactivo. El color es estable por lo menos 45 minutos.

#### Cálculo:

Para calcular la concentración de colesterol en el sobrenadante a 500 nm, se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{HDL-colesterol} = E_{\text{problema}} \times 221 \text{ mg/dl}$$

#### Interpretación:

Se reporta que valores promedio de 45 mg/dl de HDL-colesterol para hombres y de 55 mg/dl para mujeres representan un riesgo promedio de enfermedad coronaria. El riesgo aumenta al disminuir la concentración de HDL-colesterol.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio realizado fué prospectivo, transversal, descriptivo y observacional. El método de muestreo fué aleatorio.

Una vez captada toda la información se procesó en la computadora, empleando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Science).

Para determinar independencia u homogeneidad se utilizó la prueba de  $\chi^2$  (la cual se emplea cuando se quiere investigar la asociación entre dos variables categóricas con una misma población), para lo cual se elabora una tabla de contingencias y se calcula:

$$\text{Valor esperado} = \frac{\text{total columna A} \times \text{total fila i}}{\text{Gran Total}}$$

y se aplica a la fórmula;

$$\chi^2_{\text{cal}} = \frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}} = \frac{(O-E)^2}{E}$$

que mide la discrepancia que existe entre los valores observados y los esperados.

El nivel de significancia ( $\alpha$ ) escogido fué  $\leq 0.05$  y los grados de libertad (g.l.) = (Nº de filas - 1) X (Nº de columnas - 1)

Se comparan  $\chi^2_{\text{cal}}$  con  $\chi^2_{\text{tablas}}$  para determinar las diferencias estadísticamente significativas en el nivel de significancia elegido.

## CAPITULO 4

### RESULTADOS

Los resultados de las variables consideradas que definen el perfil de los pacientes diabéticos hospitalizados son los siguientes

El 60% corresponde al sexo femenino y el 40% al masculino. La edad promedio de los pacientes fué de 61 años y el promedio de años de haber sido diagnosticado su padecimiento fué de 14.3 años.

Respecto a la patología agregada en el paciente diabético hospitalizado, no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con el perfil de lípidos ( $p > 0.05$ ). En la figura 12 se presenta la patología más común en el paciente diabético y su prevalencia. Los resultados de los valores de lípidos y lipoproteínas respecto de la patología agregada, mostraron que un alto porcentaje de pacientes presentaron concentraciones normales ó disminuídos (Cuadro 4).

La complicación patológica predominante en el paciente diabético fué la insuficiencia renal crónica (IRC) para un 47%, la cual

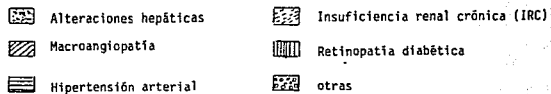


Fig. 12.- Porcentaje de pacientes con determinada patología agregada a su Diabetes mellitus Tipo II.

CUADRO 4.- PORCENTAJE DE PACIENTES CON VALORES NORMALES O PATOLOGICOS DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS, DE ACUERDO A LA PATOLOGIA AGREGADA A SU DIABETES MELLITUS.

PATOLOGIA	LDL		HDL		TG		COL		LIP. TOT.		TOTAL
	%N	%P	%N	%P	%N	%P	%N	%P	%N	%P	
MACROANGIOPATIAS	10	2	2	10	8	4	9	3	12	0	12%
ALT. HEPATICAS	4	0	1	3	2	2	3	1	3	1	4%
HIPERTENSION ART.	8	1	2	7	8	1	8	1	9	0	9%
RET. DIABETICA	10	0	4	6	9	1	9	1	10	0	10%
IRC	44	3	12	35	40	7	44	3	46	1	47%
OTRAS	18	0	2	16	13	5	17	1	18	0	18%
TOTAL	94%	6%	23%	77%	80%	20%	98%	10%	98%	2%	100%

%N = porcentaje de valores normales  
 %P = porcentaje de valores patológicos



la cual se presentó sola ó asociada a otras alteraciones en diferentes proporciones (Fig. 13). No se encontró diferencias significativas en el análisis estadístico ( $p > 0.05$ ).

El tiempo de evolución de la Diabetes mellitus en los pacientes nefróticas, hasta la aparición de su IRC, es en promedio de 13 años.

Los resultados para LDL mostraron que el 28% de pacientes en total presentaron concentraciones entre 9-50 mg/dl; el 39% obtuvo niveles de 51-100 mg/dl; el 27% : 101-150 mg/dl y el 6% presentó concentraciones entre 151-190 mg/dl. En concreto, el 94% de pacientes obtuvieron concentraciones clasificadas sin riesgo.

Para los pacientes IRC, no hubo diferencias significativamente estadísticas en sus diferentes intervalos de LDL. Se encontró que hasta la concentración de 100 mg/dl, el porcentaje de pacientes IRC es mayor que el de los no IRC ( $p > 0.05$ ), (Fig. 14).

Para HDL, el 77% de todos los pacientes presentaron niveles de 7-45 mg/dl y el 23% obtuvo concentraciones de 46-80 mg/dl.

La proporción de pacientes con IRC que manejaron valores de HDL mayores ó igual a 46 mg/dl, fué mayor con respecto a los pacientes no IRC. (Fig. 15).

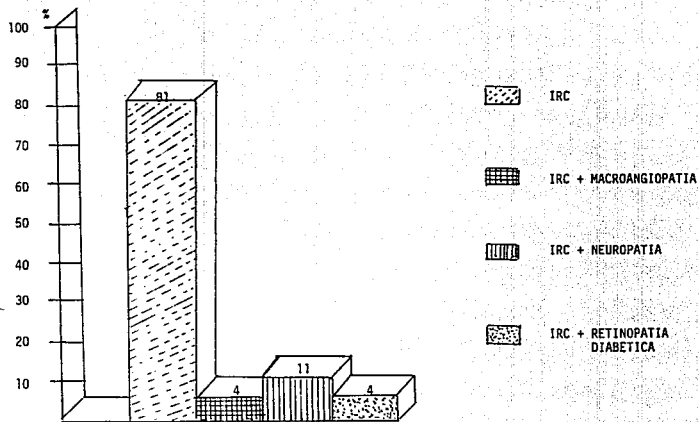


FIG. 13.- Porcentaje de pacientes que presentan IRC asociada a otra alteración.

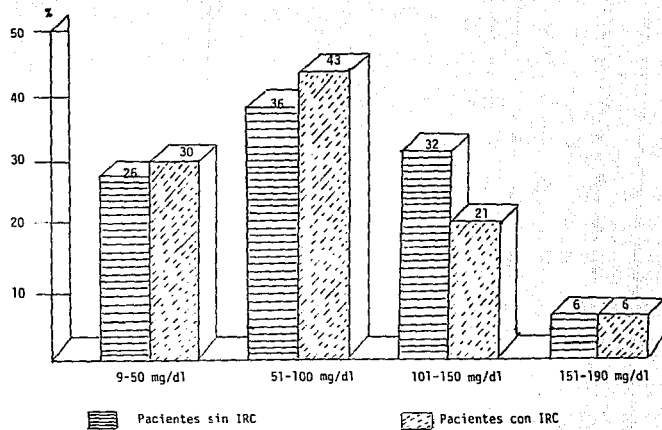


Fig. 14.- Frecuencia de concentraciones de LDL en pacientes diabéticos hospitalizados con IRC y sin IRC.

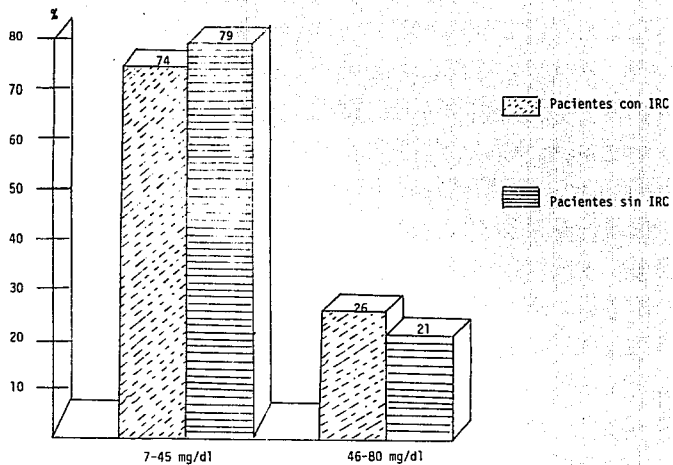


FIG. 15 .- Frecuencias de concentraciones de HDL en porcentaje de pacientes con y sin IRC.

Los resultados de las determinaciones de **triglicéridos** en los pacientes, mostraron que el 55% de ellos obtuvo niveles entre 101-200 mg/dl, siendo el intervalo donde se encontró el mayor porcentaje de pacientes. En promedio, el 80% de los pacientes diabéticos hospitalizados obtuvieron concentraciones clasificadas como sin necesidad de tratamiento. Respecto a los IRC, la proporción de pacientes que presentó niveles de TG hasta el intervalo de 101-200 mg/dl fué mayor que para los no IRC (Fig. 16).

Para el **colesterol**, el 53% de todos los pacientes obtuvieron concentraciones de 74-150 mg/dl, el 37% manejó valores entre 151-219 mg/dl, el 10% restante presentó niveles hasta 300 mg/dl.

La proporción de pacientes nefrôpatas en el intervalo de colesterol 74-150 mg/dl fué ligeramente menor en comparación con los no nefrôpatas; sin embargo, para el rango de 151-219 mg/dl la proporción de pacientes IRC aumentó en comparación con los no IRC, de cualquier manera, se encontró que el 94% de los pacientes con IRC mostraron niveles menores de 219 mg/dl. (Fig. 17)

Respecto a los **lípidos totales**, los resultados mostraron que el 98% de los pacientes en total presentaron niveles de lípidos totales menores de 1000 mg/dl, clasificados como normales, de

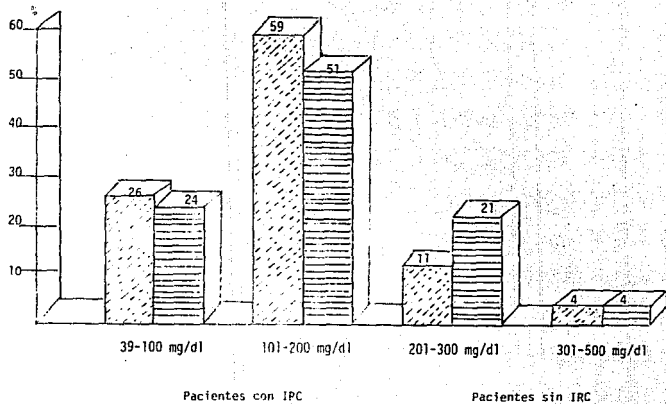


Fig. 16.- Frecuencia de pacientes con IRC y sin IRC en diferentes intervalos de concentraciones de Triglicéridos.

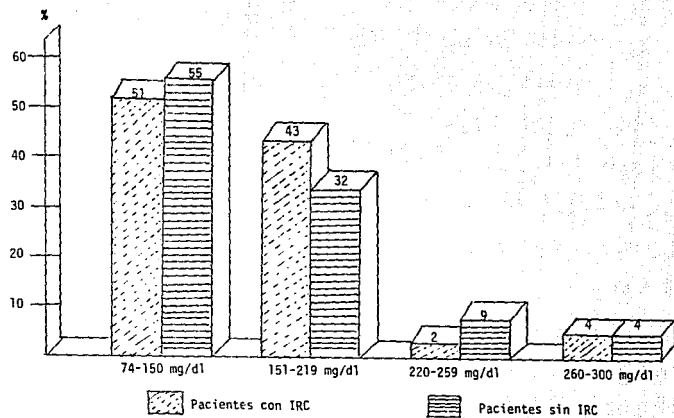


Fig. 17.- Frecuencias de las concentraciones de colesterol en los pacientes con IRC y sin IRC.

los cuales el 83% estuvieron en el intervalo de 450-1000 mg/dl. Para los pacientes con IRC, se observaron variaciones semejantes a los No IRC (Fig. 18).

La variación de LDL en los diferentes intervalos de colesterol ( $p < 0.01$ ) para los pacientes renales y no renales (Cuadros 5 y 6), mostraron similar comportamiento. Se observa que el nivel de colesterol permanece para la mayor parte de ambas poblaciones en el intervalo de 74-150 mg/dl aún cuando el nivel de LDL vaya en aumento hasta 100 mg/dl; después de esta concentración, también se ve aumentado el nivel de colesterol, pero sin llegar a niveles elevados.

Referente a los resultados de la variación de LDL con respecto a los diferentes intervalos de concentraciones de triglicéridos, se encontró que el 17% de los pacientes IRC y el 11% de los No IRC obtuvieron concentraciones de TG menores de 100 mg/dl con LDL menor de 50 mg/dl ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, el mayor porcentaje de pacientes para ambas poblaciones presentaron niveles de TG 101-200 mg/dl con LDL 51-100 mg/dl (Cuadros 7 y 8).



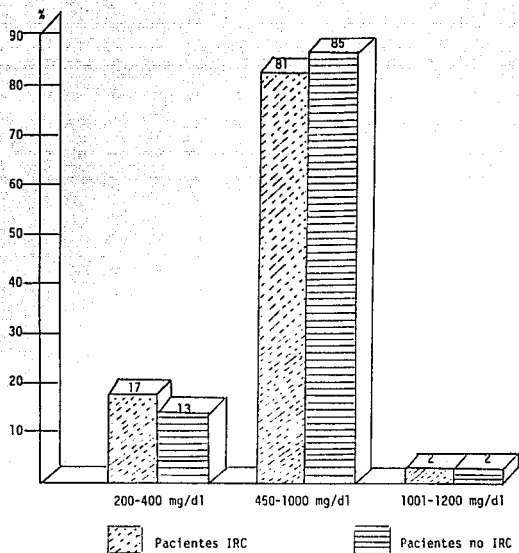


Fig. 18.- Frecuencia de concentraciones de Lípidos totales en los pacientes con IRC y sin IRC.

CUADRO 5.- VARIACION DE LDL EN DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE COLESTEROL EN PORCENTAJE DE PACIENTES CON IRC.

COLESTEROL (mg/dl)	LDL (mg/dl)				TOTAL
	9-50	51-100	101-150	151-190	
74-150	28	23	0	0	51%
151-219	2	20	19	2	43%
220-259	0	0	0	2	2%
260-300	0	0	2	2	4%
TOTAL	30%	43%	21%	6%	100%

CUADRO 6.- VARIACION DE LDL EN DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE COLESTEROL EN PORCENTAJE DE PACIENTES SIN IRC.

COLESTEROL (mg/dl)	LDL (mg/dl)				TOTAL
	9-50	51-100	101-150	151-190	
74-150	26	25	4	0	55%
151-219	0	9	22	2	33%
220-259	0	2	4	2	8%
260-300	0	0	2	2	4%
TOTAL	26%	36%	32%	6%	100%

**CUADRO 7.- VARIACION DE LDL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE TRIGLICERIDOS EN PORCENTAJE DE PACIENTES CON IRC**

TRIGLICERIDOS (mg/dl)	LDL (mg/dl)				TOTAL
	9-50	51-100	101-150	151-190	
39-100	17	6	4	0	26%
101-200	11	34	13	2	60%
201-300	2	2	4	2	10%
301-500	0	2	0	2	4%
TOTAL	30%	43%	21%	6%	100%

**CUADRO 8.- VARIACION DE LDL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE TRIGLICERIDOS EN PORCENTAJE DE PACIENTES SIN IRC**

TRIGLICERIDOS (mg/dl)	LDL (mg/dl)				TOTAL
	9-50	51-100	101-150	151-190	
39-100	11	9	4	0	24%
101-200	15	21	13	2	51%
201-300	0	6	11	4	21%
301-500	0	0	4	0	4%
TOTAL	26%	36%	32%	6%	100%

La interacción entre LDL y lípidos totales (Cuadro 9), demostró que el 98% de todos los pacientes obtuvieron valores normales de lípidos totales, incluyendo al 6% de pacientes que se les determinó niveles de LDL entre 151-190 mg/dl clasificados como sospechosos. 12 de los 15 pacientes que presentaron concentraciones de lípidos en el rango de 200-450 mg/dl obtuvieron valores de 50 mg/dl ó menos de LDL, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.01$ ).

La correlación entre LDL y HDL no tuvo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). Los resultados mostraron que las concentraciones de HDL permanecieron disminuidas aún cuando el nivel de LDL fuera en aumento. Se observó (Cuadro 10) que el 25% de pacientes que obtuvieron LDL menor de 50 mg/dl, presentaron niveles de HDL menor de 45 mg/dl.

Respecto a los pacientes con IRC, se encontró que 12 de los 47 en total presentaron niveles normales ó bajos de LDL con valores mayores de 46 mg/dl de HDL y 32 presentaron los mismos niveles normales de LDL con HDL menor de 45 mg/dl.

Para la variación de HDL respecto del colesterol ( $p > 0.05$ ), los resultados mostraron que de 53 pacientes que obtuvieron valores de colesterol menores de 150 mg/dl, 45 de ellos presentaron niveles

CUADRO 9.- VARIACION DE LDL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE LIPIDOS TOTALES EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS.

LIP. TOT. (mg/dl)	LDL (mg/dl)				TOTAL
	9-50	51-100	101-150	151-190	
200-450	12	2	1	0	15%
450-1000	16	36	25	6	83%
1001-1200	0	1	1	0	2%
TOTAL	28%	39%	27%	6%	100%

CUADRO 10.- VARIACION DE LDL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE HDL EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS.

H D L (mg/dl)	L D L (mg/dl)				TOTAL
	9-50	51-100	101-150	151-190	
7-45	25	27	22	3	77%
46-80	3	12	5	3	23%
TOTAL	28%	39%	27%	6%	100%

de HDL menores de 45 mg/dl (Cuadro 11).

Con respecto a los resultados de la variación de HDL y triglicéridos ( $p > 0.05$ ), de 80 pacientes con niveles de triglicéridos clasificados como normales, 61 tuvieron concentraciones menores de 45 mg/dl. De los 20 pacientes que obtuvieron concentraciones de triglicéridos catalogados como con necesidad de tratamiento, en 16 se encontraron valores menores de 45 mg/dl de HDL (Cuadro 12).

En los resultados de triglicéridos para los diferentes intervalos de lípidos totales, se observó que aún cuando las concentraciones de triglicéridos se encontraran altas, las de lípidos totales no reflejaban anormalidad. El análisis mostró que 9 de los 15 pacientes con concentraciones de lípidos en el intervalo de 200-450 mg/dl presentaron niveles de triglicéridos menores de 100 mg/dl, siendo significativamente estadístico ( $p < 0.01$ ), (cuadro 13).

El análisis de la variación del colesterol con respecto a los triglicéridos (Cuadro 14), mostró que de 53 pacientes que obtuvieron niveles menores de 150 mg/dl de colesterol, 52 presentaron triglicéridos menores de 200 mg/dl ( $p < 0.01$ ). En general

CUADRO 11.- VARIACION DE HDL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE COLESTEROL EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS

COLESTEROL (mg/dl)	H D L (mg/dl)		TOTAL
	7-45	46-80	
74-150	45	8	53%
151-219	27	10	37%
220-259	3	3	6%
260-300	2	2	4%
TOTAL	77%	23%	100%

CUADRO 12.- VARIACION DE HDL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE TRIGLICERIDOS EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS

TRIGLICERIDOS (mg/dl)	H D L (mg/dl)		TOTAL
	7-45	46-80	
39-100	21	4	25%
101-200	40	15	55%
201-300	12	4	16%
301-500	4	0	4%
TOTAL	77%	23%	100%

CUADRO 13.- VARIACION DE TRIGLICERIDOS PARA DIFERENTES INTERVALOS DE LIPIDOS  
 TOTALES EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS

LIP. TOT. (mg/dl)	TRIGLICERIDOS (mg/dl)				TOTAL
	39-100	101-200	201-300	301-500	
200-450	9	6	0	0	15%
450-1000	16	49	14	4	83%
1001-1200	0	0	2	0	2%
TOTAL	25%	55%	16%	4%	100%

CUADRO 14.- VARIACION DE TRIGLICERIDOS PARA DIFERENTES INTERVALOS DE COLESTEROL  
 EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS.

COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERIDOS (mg/dl)				TOTAL
	39-100	101-200	201-300	301-500	
74-150	19	33	1	0	53%
151-219	5	20	10	2	37%
220-259	1	2	2	1	6%
260-300	0	0	3	1	4%
TOTAL	25%	55%	16%	4%	100%



de 90 pacientes que mostraron niveles menores de 219 mg/dl de colesterol, 77 mostraron valores normales de triglicéridos.

Respecto a los pacientes renales , 24 obtuvieron concentraciones de colesterol menores de 150 mg/dl con valores menores ó iguales a 200 mg/dl de triglicéridos. Hubo mayor proporción de pacientes con IRC que sin ella en el intervalo de TG 101-200 mg/dl con colesterol entre 151-219 mg/dl.

Los resultados del colesterol con los lípidos totales (Cuadro 15) indicaron que 14 de los 15 pacientes que presentaron los niveles más bajos de lípidos totales (200-450 mg/dl), obtuvieron también las concentraciones más bajas de colesterol ( $p < 0.01$ ). Se encontró también que 75 de los 83 pacientes que tuvieron niveles entre 450-1000 mg/dl de lípidos totales, manejaron concentraciones normales de colesterol, es decir, hasta 219 mg/dl.

Hasta ahora se ha demostrado que un alto porcentaje de pacientes diabéticos hospitalizados han presentado concentraciones menores ó iguales a las clasificadas como normales en los valores de referencia para las determinaciones que conforman el perfil de lípidos, por lo que al analizar la posible influencia de otros factores para ello, encontramos:

**CUADRO 15.-VARIACION DE COLESTEROL PARA DIFERENTES INTERVALOS DE CONCENTRACIONES DE LIPIDOS TOTALES EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS**

LIP. TOT. (mg/dl)	COLESTEROL (mg/dl)				TOTAL
	74-150	151-219	220-259	260-300	
200-450	14	1	0	0	15%
450-1000	39	36	5	3	83%
1001-1200	0	0	1	1	2%
TOTAL	53%	37%	6%	4%	100%

El tipo de dieta habitual observada por el paciente diabético (Cuadro 16) tiene diferencias estadísticamente significativas con la patología agregada en el mismo ( $p < 0.05$ ), principalmente cuando se refiere a IRC, HAS (como patología independiente de IRC y macroangiopatía), retinopatía diabética y macroangiopatía. De 12 pacientes con macroangiopatía, 5 llevan una dieta alta en carbohidratos, proteínas y lípidos, al igual que 4 de los 10 pacientes con retinopatía diabética. De los 47 pacientes con IRC, 26 consumen habitualmente dieta para nefrópatas.

Los resultados de la variación de triglicéridos respecto de el tipo de dieta habitual observada por el paciente (Cuadro 17), mostraron que de 80 pacientes que obtuvieron concentraciones de triglicéridos menores o iguales a 200 mg/dl, 48 de ellos manifestaron consumir habitualmente la dieta establecida para diabéticos o nefrópatas; 21: un alto consumo de carbohidratos (CHO) y lípidos, los restantes consumen alta cantidad de CHO.

Para los pacientes cuyos niveles de triglicéridos son mayores de 200 mg/dl, 10 de ellos mencionaron consumir alta cantidad de lípidos y CHO; 7 llevan dieta para diabéticos y para los otros 3 pacientes, la dieta es variable.

CUADRO 16.- DIETA HABITUAL, DE ACUERDO A LA PATOLOGIA PRESENTE, EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS.

DIETA HABITUAL	P A T O L O G I A						TOTAL
	IRC	ALT. HEP.	MACROANG.	HAS	RET. DIAB.	OTRAS	
1) Para diabéticos	7	2	4	5	3	7	28%
2) Para nefrópatas	26	0	1	0	1	0	28%
3) ↑CHO ↓Prot. ↓Líp.	7	1	0	1	1	3	13%
4) ↑CHO ↑Prot. ↑Líp.	3	0	5	2	4	3	17%
5) ↑CHO ↓Prot. ↑Líp.	4	1	2	1	1	5	14%
TOTAL	47%	4%	12%	9%	10%	18%	100%

CUADRO 17.- VARIACION DE TRIGLICERIDOS CON RESPECTO A LA DIETA HABITUAL OBSERVADA POR EL PACIENTE DIABETICO, EN PORCENTAJE.

DIETA HABITUAL	TRIGLICERIDOS (mg/dl)				TOTAL
	39-100	101-200	201-300	301-500	
1) Para diabéticos	7	14	6	1	28%
2) Para nefrópatas	6	21	1	0	28%
3) ↑CHO ↓Prot. ↓Líp.	6	5	1	1	13%
4) ↑CHO ↑Prot. ↑Líp.	4	10	3	0	17%
5) ↑CHO ↓Prot. ↑Líp.	2	5	5	2	14%
TOTAL	25%	55%	16%	4%	100%

El análisis de colesterol con el tipo de dieta habitual en el paciente diabético hospitalizado (Cuadro 18), mostró que de 90 de ellos con valores normales de colesterol, 52 consumen habitualmente dieta para diabéticos ó nefrópatas y 26 consumen alta cantidad de CHO y lípidos. Para los restantes pacientes la dieta que observan habitualmente es variada.

Respecto a la variación de el perfil de lípidos con el tipo de dieta habitual observada por el paciente con IRC (Cuadro 19), se encontró que 28 de los 47 pacientes con IRC consumen habitualmente la dieta específica para ellos que tiene como principal característica la restricción de proteínas, obteniendo (a excepción de uno) valores menores ó en el límite clasificado como normal de LDL, TG, colesterol y lípidos totales, con HDL disminuídos para 20 de ellos y 8 con valores altos. El paciente nefrópata, aunque en una mínima proporción obtuvo niveles patológicos de LDL, TG, colesterol y lípidos totales cuando llevó a cabo un alto consumo de lípidos.

El análisis de la concentración de glucosa en el paciente durante su hospitalización, no mostró diferencias significativamente estadísticas con el perfil de lípidos ( $p > 0.05$ ).

CUADRO 18.- VARIACION DE COLESTEROL CON RESPECTO A LA DIETA HABITUAL OBSERVADA POR EL PACIENTE DIABETICO, EN PORCENTAJE.

DIETA HABITUAL	COLESTEROL (mg/dl)				TOTAL
	74-150	151-219	220-259	260-300	
1) Para diabéticos	14	11	1	2	28%
2) Para nefrópatas	18	9	0	1	28%
3) ↑CHO ↓Prot. ↓Líp.	8	4	1	0	13%
4) ↑CHO ↑Prot. ↑Líp.	9	7	1	0	17%
5) ↑CHO ↓Prot. ↑Líp.	4	6	3	1	14%
TOTAL	53%	37%	6%	4%	100%

CUADRO 19.- FRECUENCIA DE CONCENTRACIONES NORMALES Y PATOLOGICAS DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS CON RESPECTO A LA DIETA HABITUAL EN EL PACIENTE DIABETICO CON IRC.

DIETA HABITUAL	LDL		HDL		TG		COL		LIP. TOT		TOTAL
	<u>N</u>	<u>P</u>	<u>N</u>	<u>P</u>	<u>N</u>	<u>P</u>	<u>N</u>	<u>P</u>	<u>N</u>	<u>P</u>	
1) Para diabéticos	7	0	1	6	5	2	7	0	7	0	7
2) Para nefrópatas	27	1	8	20	26	2	27	1	28	0	28
3) ↑CHD ↓Prot. ↓Líp.	4	1	1	4	4	1	5	0	5	0	5
4) ↑CHD ↑Prot. ↑Líp.	3	0	1	2	3	0	3	0	3	0	3
5) ↑CHD ↓Prot. ↑Líp.	3	1	1	3	1	3	2	2	3	1	4
TOTAL	44	3	12	35	39	8	44	3	46	1	47

Nota: La frecuencia está manejada en número de pacientes, los que en total suman 47 pacientes con IRC.

N = valores normales de concentración, para cada determinación.

P = Valores patológicos de concentración, para cada determinación.



Respecto al promedio de glucosa observado por el paciente en el último año precedente a su actual hospitalización (Cuadro 20) se encontró que el 50% de los pacientes desconoce su promedio (aquí se incluye el 51% de pacientes con IRC), el 4% mantuvo valores normales, cabe mencionar que este porcentaje aumentó al 30% durante la hospitalización. La máxima concentración de glucosa observada en los pacientes durante su hospitalización fué en el intervalo de 300-500 mg/dl para el 10% de la población estudiada y principalmente como producto de descompensación metabólica, la cual fué la mayor causa de ingreso al hospital, incluyendo a los pacientes IRC que en su mayoría ingresaron por hipoglucemia ( $p < 0.05$ ).

El mayor porcentaje de pacientes que obtuvieron concentraciones menores de 100 mg/dl de LDL, fueron pacientes que ignoran su promedio de glucosa ( $p > 0.05$ ); para HDL el alto porcentaje de pacientes que obtuvo valores bajos incluyó a los que mantuvieron concentraciones normales de glucosa. ( $p < 0.05$ )

Una alta proporción de pacientes que presentó niveles de colesterol menor de 150 mg/dl, desconoce su promedio de glucosa habitual.

Para los lípidos totales en relación al promedio de glucosa, los dos únicos pacientes con concentraciones elevadas de lípidos, ó sea, mayor de 1000 mg/dl, mantuvieron niveles de glucosa entre

**CUADRO 20.- FRECUENCIAS DEL PROMEDIO HABITUAL DE GLUCOSA Y CONCENTRACIONES DE GLUCOSA DURANTE SU HOSPITALIZACION EN PACIENTES DIABETICOS CON IRC Y SIN IRC, EN PORCENTAJE**

	PROMEDIO DE GLUCOSA HABITUAL (mg/dl)				GLUCOSA (mg/dl)			
	IGNORADO	60-110	120-200	210-300	60-110	111-200	201-300	301-500
NO IRC	26	0	16	11	17	20	12	4
IRC	24	4	13	6	13	18	10	6
TOTAL %	50%	4%	29%	17%	30%	38%	22%	10%

120-200 mg/dl, ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el promedio de glucosa con triglicéridos, la mayor proporción de pacientes que ignoran su promedio obtuvieron concentraciones menores de 200 mg/dl (Cuadro 21)

Por otra parte, la literatura menciona que puede existir un incremento de insulina en el paciente con insuficiencia renal crónica y al analizar los resultados del promedio de glucosa habitual con los diferentes Hipoglucemiantes de control encontramos que:

De 47 pacientes en total con IRC, 24 de ellos no lleva un control de su glucosa, de estos, 12 no consume ya ningún hipoglucemiante y 12 consume Sulfonilureas ( $p < 0.05$ ). Los 4 pacientes que en total tuvieron valores normales de glucosa (60-110 mg/dl), fueron IRC y 3 de ellos ya no consumen ningún hipoglucemiante ( $p < 0.05$ ).

De los 13 pacientes que mantuvieron un promedio de glucosa entre 120-200 mg/dl, encontramos que 10 consumen habitualmente sulfonilureas; hubo 6 pacientes renales que presentaban un promedio de 210-300 mg/dl de glucosa, de los cuales sólo uno utiliza insulina, los demás se controlan con sulfonilureas.

Otro factor que pudiera influir en los niveles de el perfil de lípidos son los medicamentos de control habitual, por lo que

CUADRO 21.- PORCENTAJE DE CONCENTRACIONES NORMALES O PATOLOGICAS DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS CON RESPEC° TO AL PROMEDIO DE GLUCOSA HABITUAL OBTENIDA POR EL PACIENTE DIABETICO, DURANTE EL ULTIMO AÑO.

PROM. GLUCOSA (mg/dl)	LDL		HDL		TG		COL		LIP. TOT.		TOTAL
	%N	%P	%N	%P	%N	%P	%N	%P	%N	%P	
IGNORADO	48	2	11	39	48	2	42	8	50	0	50%
60-110	4	0	1	3	4	0	4	0	4	0	4%
120-200	28	1	3	26	25	4	22	7	27	2	29%
210-300	14	3	8	9	13	4	12	5	17	0	17%
TOTAL	94%	6%	23%	77%	90%	10%	80%	20%	98%	2%	100%

al analizar los resultados respecto a alguno de ellos, encontramos que los antihipertensivos son los medicamentos de elección para un alto porcentaje de pacientes diabéticos, principalmente para los que presentan IRC, macroangiopatías e Hipertensión arterial sin complicación adicional. Los antihipertensivos de mayor uso fueron los agentes simpaticolíticos en asociación generalmente con un diurético; también los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina fueron usados frecuentemente.

Para las variaciones de LDL, HDL, TG y colesterol respecto de los antihipertensivos (Cuadro 22), se observó que del total de 60 pacientes que se controlan habitualmente con antihipertensivos 56 obtuvieron concentraciones menores de 150 mg/dl de LDL; 46: HDL menor de 45 mg/dl; 51: triglicéridos menores de 200 mg/dl y 55: colesterol menor de 219 mg/dl ( $p > 0.05$ )

Por último, el paciente diabético tiende a presentar una serie de complicaciones que propician su continuo ingreso al hospital, al respecto, los resultados demostraron que la Diabetes mellitus descompensada es causa de ingreso al hospital en un 28% de los pacientes, seguida del síndrome urémico para el 22 % y por cuadro infeccioso para el 13% del total de pacientes ( $p < 0.01$ ).

CUADRO 22.- VARIACION DEL PERFIL DE LIPIDOS CON RESPECTO AL CONSUMO HABITUAL DE ANTIHIPERTENSIVOS, EN PORCENTAJE DE PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS.

	LDL		HDL		TG		COL		TOTAL
	%N	%P	%N	%P	%N	%P	%N	%P	
CONTROL CON ANTIHIPERT.	56	4	14	46	51	9	55	5	60%
CONTROL SIN ANTIHIPERT.	38	2	9	31	29	11	35	5	40%
TOTAL	94%	6%	23%	77%	80%	20%	90%	10%	100%

%N = porcentaje de valores normales  
 %P = porcentaje de valores patológicos

## DISCUSION DE RESULTADOS

El promedio de edad y el tiempo de diagnóstico de su Diabetes mellitus ( 61 y 14.3 años respectivamente) en los pacientes del presente estudio, no coincide con lo reportado por algunas investigaciones realizadas en otras entidades de la República Mexicana, las cuales reportan para la edad, un promedio de 54 años y para el tiempo de diagnóstico 5.5 años, sin embargo, debemos tomar en cuenta que se trata de poblaciones diferentes , ya que en las mencionadas investigaciones, la muestra de pacientes es tomada de los que acuden a la consulta de medicina familiar, por lo que en su mayor parte, son individuos que presentan diferente estadio de su padecimiento endócrino, esto es, con una evolución estable, no así los pacientes del presente estudio, que debido al mismo proceso degenerativo a través del tiempo, característico de su padecimiento, ya es casi necesaria su continua hospitalización, por consiguiente, el tiempo de diagnóstico y la edad predominante son mayores.

La patología agregada a la Diabetes mellitus más frecuentemente observada, fué la IRC como complicación de nefropatía diabética la cual a su vez se presenta generalmente asociada a Hipertensión arterial, ambas como producto del deterioro de la función renal

a causa del proceso degenerativo de las lesiones glomerulares, donde la estructura mas afectada es el mesangio, debido a un aumento del grosor de la matriz mesangial por cambios funcionales y estructurales secundarios a alteraciones metabólicas. Recientemente, se ha demostrado que las células mesangiales tienen receptores para LDL oxidada (forma tóxica de LDL, la cual pudo ser originada de hiperglucemias mal controladas en el paciente diabético), la cual, se menciona puede causar adherencia a células endoteliales vasculares y esta adherencia puede ocurrir en el glomérulo, dando como resultado una alteración de la filtración glomerular. (31 32, 42, 43 )

Algunas referencias mencionan que la frecuencia de nefropatía en pacientes diabéticos no insulino dependiente (DMNID) es de aproximadamente 10%, sin embargo, en el presente estudio se encontró que es de 47%. Al respecto, recientes estudios mencionan que en ciertos grupos étnicos especialmente susceptibles a DMNID como los Mexicanos, nativos Americanos y Negros, la proporción de individuos que desarrollan enfermedad renal es similar a los pacientes Diabetes mellitus insulino dependientes (DMID) que es de 30-50%. La razón de lo anterior se desconoce. (44)

Cabe mencionar que hubo tres pacientes que presentaron IRC, pero no como consecuencia aparentemente, de Diabetes mellitus



sino de diferente etiología, siendo reciente su diagnóstico como diabéticos. De cualquier manera, se demuestra que la nefropatía diabética es la mayor causa de IRC en los pacientes del presente estudio.

Se ha demostrado que una característica de la Diabetes mellitus es la alteración en los niveles de lípidos, generalmente por incremento en sus niveles. Para LDL se mencionan diversos factores como el decremento de insulina para la alteración de su aclaramiento propiciado su incremento plasmático y manteniéndose elevado incluso en los que presentan IRC; respecto al colesterol, también se han reportado incrementos debidos generalmente a deficiencias insulínicas.

Sin embargo, el presente estudio demostró una alta prevalencia de concentraciones de LDL y colesterol clasificados como normales en el 90% de los pacientes. Diversos factores pudieron contribuir a ello, por ejemplo, se debe tomar en cuenta que los valores de referencia utilizados para realizar el análisis de resultados, están basados en estudios hechos en individuos con diferentes características genéticas y ambientales, principalmente, a la nuestra; posiblemente, lo que en otros lugares, una concentración de LDL 101-150 mg/dl se considere normal aquí sea un nivel que implique factor de riesgo para ciertas alteraciones de tipo aterogénico. Al respecto, Brown y colaboradores (24) demostraron que el rango en el cual hay mayor incidencia de ataques al corazón

es cuando LDL-c plasmático tiene valores de 100-200 mg/dl y el colesterol plasmático está entre 170-280 mg/dl. Menciona que en algún punto dentro de este rango existe un valor en el cual los ataques a corazón son más frecuentes lo que está condicionado por factores genéticos y dietéticos en cada individuo, que juegan un importante papel a nivel de receptor LDL.

Si tomamos en cuenta, como lo mencionamos antes, que los pacientes diabéticos del presente estudio tienen en una alta proporción, mucho tiempo de diagnóstico de su padecimiento, presentan alguna patología adicional y son en su mayoría de edad avanzada; justifica el que haya cambios en sus hábitos, principalmente en los dietéticos repercutiendo con ello en los niveles de LDL y colesterol por lo siguiente: cuando hay un alto consumo de lípidos decrece el número de receptores LDL en el hígado a través de un mecanismo de supresión que al igual que el de saturación es una propiedad de dicho receptor; cada uno puede manejar solamente una partícula de LDL al momento y la aclaramiento de LDL del plasma es proporcional al número de receptores, luego entonces, al saturarse el reducido número de receptores, los niveles de LDL del plasma se elevan, no sucediendo lo mismo cuando se ingiere una dieta baja en grasas y colesterol, en donde el mayor factor que limita el aclaramiento de LDL del plasma es la saturación del receptor LDL.

Por otra parte, el hecho de que un alto porcentaje de pacientes hayan mostrado niveles de colesterol plasmático en el intervalo

de 74-150 mg/dl así como el nivel de LDL 51-100 mg/dl, no quiere decir que los requerimientos de colesterol por parte de las células no sean cubiertas, existen evidencias de que sólo es necesario un nivel de LDL-c en plasma de 25 mg/dl para proveer a las células del cuerpo el colesterol necesario, además, se ha observado que el nivel de LDL en humanos recién nacidos es de ~30 mg/dl siendo suficiente para llevar a cabo el ligamiento del receptor, por último, se ha encontrado que cuando los humanos son sometidos a una dieta baja en lípidos, LDL-c plasmático tiende a permanecer en un rango de 50-80 mg/dl y sólo se alcanzan niveles mayores cuando el individuo ingiere lípidos saturados y colesterol (24).

Por otra parte, 10 pacientes diabéticos hospitalizados presentaron valores sospechosos a elevados de colesterol, ó sea, mayor de 220 mg/dl, de estos, 3 pacientes son insuficientes renales crónicos y de aquí surgía la duda si la hipercolesterolemia presente sea para los otros pacientes sin IRC, un factor de riesgo para la progresión de nefropatía diabética y al respecto se han hecho estudios en pacientes diabéticos clasificados como hipercolesterolémicos sin evidencia de nefropatía ni consumo de fármacos que afecten la función renal y no se encontró diferencias en la velocidad de filtración glomerular ni en la excreción de albúmina entre ellos y los no hipercolesterolémicos, por lo que proponen que la hipercolesterolemia no es un factor de riesgo para la nefropatía diabética. Sin embargo, hay controversia con las eviden-

cias de estudios que demuestran los efectos adversos de la hiperlipidemia sobre la progresión de la glomeruloesclerosis progresiva. (34,45)

Fueron pocos los pacientes que presentaron altos niveles de triglicéridos. Las causas de la hipertrigliceridemia en los pacientes diabéticos tipo II se debe principalmente a la pérdida del equilibrio entre la producción hepática de VLDL y el aclaramiento de la misma; el incremento de VLDL es causado por la continua lipólisis del tejido adiposo en los diabéticos mal controlados, lo que dará origen al aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos libres (proceso modulado por la insulina), que sintetizarán los triglicéridos que conforman las VLDL. Además, parece ser que las VLDL recientes pueden tener anomalías en su composición, principalmente en la apo C-II la cual es un cofactor necesario para la actividad de la LPL.

Con referencia a los pacientes que obtuvieron valores disminuidos de triglicéridos, la causa de ello pudo deberse a la variabilidad individual en la capacidad de aclaramiento de las VLDL, ó más probablemente, a la disminución de la síntesis de ellas, como lo hemos mencionado, la mayoría de los pacientes tienen mucho tiempo de padecer la enfermedad, por lo que en el transcurso del tiempo puede ser que sus reservas de lípidos casi hayan sido agotadas por lo que ya no hay remoción de ellos del tejido adiposo

ESTA TESIS DE BEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

y consecuentemente, no habrá una síntesis elevada de VLDL. Por otra parte, debemos tomar en cuenta que una de las vías de obtención de triglicéridos es a través de la dieta y que generalmente el paciente diabético y sobre todo el nefrótico tiene una ingesta pobre en alimentos altamente energéticos debido en parte a la continua anorexia en ellos, así como a la prescripción de dietas con bajo contenido de lípidos, por lo que es de esperarse que no haya suficientes elementos para inducir una hipertrigliceridemia. (16, 32, 47)

Las concentraciones de HDL fueron menores de 45 mg/dl para el 77% de los pacientes diabéticos hospitalizados en general y en la misma proporción en los pacientes con IRC. Se menciona que bajas concentraciones de HDL y por consiguiente de apo A-I son una característica de los pacientes diabéticos no insulino dependientes, implicando con ello altas concentraciones de otras lipoproteínas como VLDL y LDL, lo cual se debe principalmente a la deficiente actividad de la Lipoproteína lipasa para efectuar la lipólisis de componentes superficiales provenientes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y como la velocidad de reacción de lipólisis es el regulador principal de la concentración plasmática de HDL, es de esperarse que con la defectuosa actividad de LPL haya una elevación de triglicéridos y un decremento en HDL, pudiendo estar influenciado por diferentes factores como por ejemplo el nutricional

ó la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en el presente estudio, sólo 16 pacientes presentaron hipertrigliceridemia con HDL disminuido, los demás pacientes obtuvieron valores normales ó disminuidos de TG al igual que HDL. En algunos estudios se ha observado que el aumento de consumo de carbohidratos complejos ó una dieta baja en colesterol indicará bajos niveles de HDL y estos resultados serán compatibles con un bajo riesgo de aterosclerosis (25). Otras investigaciones mencionan que los datos sobre HDL han sido menos consistentes, alternando los valores de altos a bajos principalmente en la población nefrótica para la cual algunos estudios sugieren la hipótesis que la reducción de la concentración de TG en los pacientes nefróticos pudiera deberse a la reducción de albuminuria por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina ó por restricción de proteínas de la dieta las cuales alteran la permselectividad glomerular afectando el metabolismo de lípidos. Algunos investigadores han notado una relación inversa entre los niveles de lípidos y la concentración de albúmina plasmática y han hipotizado que el hígado responde a un decremento en la albúmina con un incremento generalizado en la síntesis y secreción de proteínas plasmáticas incluyendo lipoproteínas. De cualquier manera, los mecanismos que influyen sobre la concentración de HDL en la Diabetes Tipo II, no están bien aclarados. (31,48)

Respecto a los lípidos totales, el 98% de los pacientes del presente estudio presentaron valores normales y si tomamos en cuenta que aquí se incluye a todos los pacientes que obtuvieron concentraciones elevadas ó normales de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas, se demuestra que la determinación de lípidos totales no agrega una información adicional a la que proporcionan los otros parámetros que conforman el perfil de lípidos.

El tipo de dieta habitual observada por el paciente diabético, pudo influir también en las concentraciones disminuidas de lípidos encontradas en un gran porcentaje de pacientes diabéticos, incluyendo a los pacientes con IRC; frecuentemente, el paciente manifestó consumir grasas poli-insaturadas como del tipo del aceite de cártamo y de maíz y ello pudo propiciar, de acuerdo a algunos autores, la disminución de LDL y colesterol principalmente por aumento de la excreción biliar y fecal del mismo. Aunque falta ser confirmado, se sugiere que HDL disminuye en respuesta a dietas altas en grasas poli-insaturadas. Se menciona que hay otras grasas poli-insaturadas como la de ciertos tipos de pescado que disminuyen la producción hepática de triglicéridos y por tanto el contenido de VLDL, debido a que este tipo de ácido graso es pobremente incorporado a los triglicéridos (46). Se encontró también que algunos pacientes consumen dietas elevadas en lípidos y sin embargo, sus concentraciones de ellos en plasma no fueron elevadas como

era de esperarse, posiblemente debido a la variabilidad genética entre individuos, como en el caso de los indios Pima, que son la prueba de que no toda la gente desarrolla hipercolesterolemia, ya que no obstante la ingestión de una dieta alta en lípidos por parte de ellos, y aún cuando el nivel de colesterol plasmático se eleve, la propensión a la aterosclerosis varía. (24)

Hubo pacientes que durante la entrevista manifestaron consumir mucha fibra y algunos estudios al respecto han demostrado que la fibra disminuye la concentración sérica de colesterol total y LDL en 12-29%, se propone que es debido en parte a una disminución de la absorción intestinal de colesterol y ácidos biliares (24,46).

En algunas investigaciones se ha observado disminución de las cifras de HDL debido a un incremento del consumo de carbohidratos y parece ser que cuando los niveles de HDL disminuyen por esta causa, los niveles de apo A-I disminuyen por una deficiencia en su tasa de transporte. Para algunos autores esto no reviste un mayor riesgo aterogénico. (25,46)

La concentración de glucosa determinada durante la hospitalización del paciente está condicionada a el tipo de tratamiento recibido por el mismo, sobre todo cuando ha ingresado por descompensación diabética por lo que no parece tener influencia sobre los niveles de lípidos determinados en el paciente. No sucede



lo mismo con los medicamentos administrados en el hospital cuando el paciente ha ingresado principalmente por descompensación diabética siendo la insulina el medicamento de elección para el mayor número de casos, lo cual pudo influir en los niveles normales ó disminuídos de lípidos, sobre todo en los triglicéridos ya que la insulina tiene una función importante en su metabolismo, al promover su síntesis (a partir de los ácidos grasos libres) y la de partículas VLDL, pero por otro lado, al aumentar el efecto de la LPL con la consecuente degradación de VLDL y Quilomicrones.

Respecto a los medicamentos de control habitual en el paciente diabético y su influencia en el perfil de lípidos, se observó que un alto porcentaje de los pacientes diabéticos lleva a cabo un consumo habitual de antihipertensivos y de acuerdo a estudios clínicos y experimentales, ello pudo contribuir a la disminución de lípidos debido a que el tratamiento antihipertensivo es capaz de revertir la anormalidad en la excreción urinaria de albúmina, principalmente en el síndrome nefrótico, luego entonces, de acuerdo a lo que sugieren los autores, habrá disminución de lípidos, sobre todo TG y colesterol. (31)

Generalmente los antihipertensivos se administraron en combinación con otros agentes como diuréticos, influyendo esto para

La disminución de lípidos. Si se administraran diuréticos solamente, en particular las tiazidas implicaría dislipidemia, aunque el mecanismo aún no está aclarado.

La combinación de diuréticos con agentes simpaticolíticos implica efectos benéficos atribuidos a un incremento de la actividad de la LPL. Parece ser que también hay un mejoramiento de la homeostasis de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir la presión de la filtración glomerular, lo que explicaría en parte, el que la mayoría de los pacientes, sobre todo los nefrópatas obtuvieran una baja concentración de lípidos plasmáticos y un promedio de glucosa habitual no muy alterado (45,48,49).

El presente estudio no compromete la posibilidad de que los valores normales encontrados para la mayoría de los pacientes, los libere de riesgo ateroesclerótico, ni evite el progreso hacia la insuficiencia renal crónica. Hacen falta estudios confirmatorios al respecto.

## CONCLUSIONES

La Hiperlipidemia se presenta en aproximadamente 15% de los pacientes diabéticos hospitalizados del presente estudio, por lo que su frecuencia es baja.

De los 100 pacientes que conformaron el estudio: 90 presentaron concentraciones de colesterol normales ó disminuidos y 80 tuvieron niveles de triglicéridos normales ó disminuidos.

La determinación de Lípidos totales no proporciona ninguna información diagnóstica, es preciso desglosar el perfil de lípidos para obtenerla.

Con respecto a las lipoproteínas: 3 pacientes presentaron niveles elevados de LDL y disminuidos de HDL; 74 obtuvieron concentraciones normales ó disminuidas de LDL y HDL bajos; 3 manejaron niveles elevados de LDL con HDL normales, y 20 presentaron niveles normales ó disminuidos de LDL con valores de HDL normales.

La variabilidad genética entre los diferentes individuos que conforman nuestra población, juega un papel importante

para la obtención de los valores reportados en el perfil de lípidos.

Para el mayor porcentaje de pacientes, el tipo de dieta, el medicamento de control habitual e intrahospitalario, así como el avanzado proceso degenerativo del paciente, influyeron sobre los niveles disminuídos determinados en lípidos y lipoproteínas.

## SUGERENCIAS

La determinación de Lípidos totales, se podría excluir de el perfil de lípidos que se realiza en el laboratorio clínico, ya que implica mayor gasto de recursos económicos y tiempo sin obtener ninguna información adicional.

Se podrian realizar mas estudios enfocados al mecanismo de daño a nivel vascular, así como a la forma de detener o revertir el proceso degenerativo de el paciente diabético Tipo II, en sus etapas iniciales.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- DIABETES MELLITUS. Scientific American Inc/Editora Científica Médica Latinoamericana. Metabolismo. 1988. Cap. 6, p.p. 1-23.
- 2.- Netter, F., Sistema endócrino y enfermedades metabólicas. Colección Ciba de ilustraciones médicas. Salvat Editores S.A., Tomo 4, Cap. 5, 1983. p.p. 143-165.
- 3.- Kaplan, L., Pesce, QUÍMICA CLÍNICA. Ed. Panamericana, México D.F., 1ª edición 1983, Cap. 30, p.p. 620-634.
- 4.- Sten Madsbad, M. Classification of Diabetes in Older Adults. Diabetes Care, Vol.13, Suppl. 2, February 1990, p.p. 93-95.
- 5.- Penhos, J. Papel del laboratorio clínico en la etapa previa a la manifestación de la Diabetes. ENDOCRINOLOGIA. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, Vol. XXV, Nº 2, 1991, p.p. 137-140.
- 6.- Salgado sales, P., Estudio de las alteraciones metabólicas en pacientes con Diabetes mellitus Tipo II. Departamento de Química Clínica, UAG, BIOQUÍMICA. 1991, Vol.XVI, Nº61
- 7.- Cabrera, C., Novoa A., Conocimientos, actitudes y prácticas dietéticas en pacientes con Diabetes mellitus II. Salud Pública de México. Marzo-Abril 1991, Vol.33, Nº2.
- 8.- Cavazos Ortega, N., Años de vida potencial perdidos: su utilidad en el análisis de la mortalidad en México. Salud Pública de México, Sep-Oct. 1989, Vol.31, Nº 5.
- 9.- Lehninger, A., BIOQUÍMICA, Ediciones Omega S.A. Barcelona, 2ª edición 1984, Cap. 11, p.p. 308-310
- 10.- Stryer, L. BIOQUÍMICA. Editorial Reverté, S.A., Buenos Aires, Parte IV, Cap. 23, 1987, p.p. 561-583.
- 11.- Hartman, E. HIPERLIPIDEMIAS. Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V., 1ª edición 1987, Caps. 1,2., p.p. 1-16
- 12.- Harrison, . Principios de Medicina Interna. Editorial Mc Graw Hill, Tomo II, 1983. p.p. 1325-1340
- 13.- Gagliardino, J. Aspectos Bioquímicos de las complicaciones crónicas de la Diabetes mellitus. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol.IX, Nº 3, Sept. 1986 .
- 14.- Lyons, T. Lipoprotein Glycation and its Metabolic Consequences. Diabetes, Vol.41, Suppl. 2, October 1992.

- 15.- Licea Puig, M. Alteraciones hemorreológicas en la Diabetes mellitus. Revisión Bibliográfica. Rev Cubana Med 28 (12): 1321-1328, Dic. 1987, p.p. 1322.
- 16.- Actis Dato, S. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas en la Diabetes mellitus y en la obesidad. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol. XXII, N°3, 1988
- 17.- Engelman, R.L. Pathogenesis of Diabetic retinopathy. Diabetes. Vol.38, October 1989 . p.p. 1203-1206.
- 18.- Herman, W. Eye Disease and nephropaty in NIDDM. Diabetes Care, Vol 13, Suppl.2, February 1990. p.p. 24-29
- 19.- Monnier, V., Sell, D. Maillard Reaction-Mediated Molecular Damage to Extracellular Matrix and Other Tissue Proteins in Diabetes, Aging, and Uremia. DIABETES, vol.41, Suppl. 2, October 1992. p.p. 36-41
- 20.- Seiichi, F. Catabolic Defect of trigliceride is Associated With Abnormal Very-Low-Density Lipoprotein in experimental nephrosis. METABOLISM. Vol.39, N° 1, January 1990. p.p. 101-107
- 21.- Mattock, M. Prospective Study of Microalbuminuria as Predictor of Mortality in NIDDM. DIABETES, Vol.41, June 1992 . p.p. 736-741
- 22.- Farmacéuticos LAKESIDE, S.A. de C.V. Perfil Lipídico. Departamento Gerencia del Grupo Técnico Científico 1988 .
- 23.- Zorrilla, E. Lípidos Séricos en la clínica. Editorial Mc Graw-Hill, 2° Ed. 1989, Cap. 2,4, p.p. 9-20, 40-46
- 24.- Brown, M., Goldstein, J. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. SCIENCE, Vol 34, April 1986. p.p. 107-119
- 25.- Baebard, J. Short-term reductions in serum lipids through diet and exercise. The New England Journal of Medicine, Vol 323, N° 16, October 1990, p.1142-1143-
- 26.- Ernest, J. Pathogenesis and Management of Lipoprotein Disorders. The New England Journal of Medicine, May 16, 1985, p.26
- 27.- Schaefer, E. When and How to treat the Dyslipidemia Hospital Practique. January 15, 1988. p.p. 413-423.
- 28.- Herrera, E. Lasunción, M. Metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Bioquímica y Biología Molecular. Temas de actualidad para graduados. Editorial Salvat S.A. 1986 p.p. 166-174

- 29.- Fievet, C. Apolipoprotein A-I-Containing Particles and Reverse Cholesterol Transport in IDDM. *DIABETES*, Vol. 41, Suppl. 2, October 1992 p.p. 81-84.
- 30.- Tall, A. Plasma High Density Lipoproteins. The American Society for Clinical Investigation, Inc. Vol. 86, August 1990, 379-384
- 31.- Kaysen, G. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney International*, Vol 39, Suppl. 31, 1991, s-8-s-15.
- 32.- Appe, G. Lipid anomalies in renal disease. *Kidney International*, Vol 39, 1991, p.p. 169-183
- 33.- Chisolm, G. Lipoprotein Oxidation and Lipoprotein- Induced Cell Injury in Diabetes. *DIABETES*, Vol. 41, Suppl. 2, October 1992. p.p. 61-64
- 34.- Abhimanyu, G. Management of Dyslipidemia in NIDDM. *DIABETES CARE*. Vol 13, Nº2, February 1990
- 35.- Peña Ruiz, G. Hiperlipidemia como factor de riesgo de cardiopatía coronaria. *Rev Mex Cardiol*, Vol 2, Nº 2, Abril-Junio 1991
- 36.- Alva, S.; García, M. Valores de Referencia para glucosa, urea, creatinina, ácido úrico y colesterol en la población Mexicana. *Acta Bioquímica Latinoamericana*, Vol XX, Nº 3, 1986 p.p. 449-467
- 37.- Fundación SQUIBB , Diagnóstico y tratamiento de las Hiperlipidemias en México. *Rev Mex Cardiol*, Vol 2, Nº 3, Jul-Sept. 1991
- 38.- Henry, R.J. *QUIMICA CLINICA. Bases y técnicas*. Ed. Jims, Barcelona. Tomo II, 1980, p.p. 823-826
- 39.- Tood-Sanford-Davidshon. *Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Tomo I, 8ª edición . 1990*, p.p. 614-625
- 40.- Kaplan, L.; Pesce, . *Química Clínica, Técnicas de Laboratorio, Fisiología, Métodos de análisis*. Ed. Panamericana, 1989, p.p. 1223-1230
- 41.- Méndez Ramírez, I. *El protocolo de Investigación*. Editorial Trillas, S.A. de C.V., 2ª edición, 1990 p.p. 131-136
- 42.- Treviño, A.; Quameros, J. La evolución del diabético con nefropatía, diálisis ó trasplante. *NEFROLOGIA MEXICANA*. Vol 7, Nº 3, 1986
- 43.- Netter, F. *Insuficiencia renal crónica. Colección Ciba de ilustraciones médicas*. Salvat Editores S.A. 1983, p.p. 103-126



- 44.- Tuttle, K.; Bruton L., Effect of insulin therapy on renal hemodynamic response to amino acids and renal hypertrophy in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney International*. Vol. 42, 1992 p.p. 167-173
- 45.- Bergstrom, J. ¿Que causa la progresión de la insuficiencia renal? *NEFROLOGIA MEXICANA*. Vol 10, Nº 3, 1989
- 46.- Aguilar, C.; Gómez F., La evolución del tratamiento dietético de las Hiperlipidemias Clínica de diabetes. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán Año 2, Vol II, Nº 10, Enero-Febrero 1991, p.p. 13-26
- 47.- Almaguer López, M. Un enfoque para la atención integral de la insuficiencia renal crónica. *NEFROLOGIA MEXICANA*. Vol 9, Nº 1, 1988
- 48.- Ferrari, P. Antihypertensive Agents, Serum Lipoproteins and glucose Metabolism. *The American Journal of Cardiology*. Vol 67, April 22, 1991
- 49.- Navarro, J.; Lozano, H. Diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 1990, p.p. 7-11