

D.M.N.I.D, lípidos y antioxidación

Carlos Carrera B.

En Venezuela, al igual que en la mayor parte de Latinoamérica, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad, siendo la Aterosclerosis el principal factor incriminado en la mayoría de esas muertes. Existe amplia literatura sobre los eventos fisiopatológicos implicados en la Aterosclerosis siendo los principales factores de riesgo la hipertensión arterial, las dislipidemias, el hábito de fumar, la obesidad y la diabetes mellitus.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con DMNID es 2 a 3 veces mayor que el de la población no-diabética. Las lesiones que se encuentran en las pared arterial de los diabéticos, presentan las mismas características que las que aparecen en lo no-diabéticos. Lo que sucede es que su inicio es más precoz, su evolución más rápida y su frecuencia más elevada; es decir, los diabéticos son más propensos a sufrir **aterosclerosis acelerada**. Así mismo, el potencial trombogénico en la DMNID es mucho mayor que en la población standard. Esto es en parte debido al efecto de la insulina y la hipertrigliceridemia sobre los factores de coagulación y de tromboresistencia. Podemos decir entonces que los pacientes con DMNID presentan un **riesgo atero-trombogénico elevado**.

Aunque la DMNID aparece como un factor de riesgo cardiovascular independiente, es un hecho bien establecido que los pacientes diabéticos presentan una alta prevalencia de los otros factores de riesgo antes mencionados. La prevalencia de hiperlipidemia en la DMNID es 2 a 3 veces mayor que en la población general. La diabetes afecta el metabolismo de todos los tipos de lipoproteínas y esto es debido a que la insulina tiene efectos regulatorios sobre los lípidos plasmáticos; siendo estos efectos distintos en el edo. de insulinoopenia o en el de hiperinsulinismo.

En el diabético se han descrito todos los tipos de dislipidemias. La relación entre la diabetes y la aterosclerosis no sólo depende de anomalías cuantitativas de las lipoproteínas, sino que también intervienen alteraciones cualitativas o cambios estructurales, que hacen que los «perfiles lipídicos» de los diabéticos sean mucho más aterogénicos. Estos cambios en los perfiles lipídicos de los diabéticos DMNID están parcialmente contenidos en la hipótesis de «Lipemia post-prandial».

Alteraciones cuantitativas de las lipoproteínas en la DMNID

Edo. de ayuno: La alteración más frecuente es la Hipertrigliceridemia, lo cual se traduce en un incremento importante de las VLDL. Esto se debe fundamentalmente a un aumento de la síntesis hepática de VLDL (hiperinsulinismo y aumento del flujo porto-hepático de

ácidos grasos) y a una disminución de catabolismo de las VLDL y Quilomicrones, secundaria a una menor actividad de la lipoproteína lipasa (insulinoopenia o insulinoresistencia).

Con menor frecuencia, puede haber un pequeño aumento del COL-LDL secundario a una disminución del catabolismo de las LDL (actividad del receptor LDL disminuida) mediado por una disminución de la actividad de insulina. De mayor significación es el cambio «cualitativo» de la LDL formada a partir de los VLDL-REM's usualmente elevados, mediado por la Lipasa-triglicérida-hepática (LTG-h).

Las concentraciones de HDL-C suelen estar bajas en la DMNID debido a una disminución de la síntesis de HDL-nativa (disminución del aclaramiento de los Qm's y VLDL por baja actividad de la LPL) y por aumento del catabolismo (aumento de la actividad de la CETP y la LTG-h).

Edo. Post-Prandial: La alteración más frecuente es el aumento de los triglicéridos, lo cual se traduce en un incremento de las VLDL y en ciertos caos de los QM's («Lipemia post-prandial»).

Alteraciones cualitativas de las lipoproteínas en la DMNID

Desde el punto de vista cualitativo existen 2 tipos de alteraciones lipoproteicas en los diabéticos: cambios en su composición lipídica y apoproteica, y glico-oxidación.

Cambios en la composición lipídica de las lipoproteínas

Hemos visto que la alteración lipídica cuantitativa más importante en la DMNID es la hipertrigliceridemia, secundaria al aumento de la síntesis y a una disminución del catabolismo de las VLDL y QM's. En los seres humanos en el edo. post-prandial, se establecen unos intercambios lipídicos y apoproteicos intensos entre todas las fracciones lipoproteicas durante su permanencia en el espacio intravascular. Dichos cambios en la composición original de las lipoproteínas están mediados por la acción de varias enzimas: lipasa lipoproteica (LPL), LCAT, CETP, lipasa triglicérida hepática (LTG-h), etc. La acción de estas enzimas está alterada en la DMNID, mediada por el déficit de insulina y/o por el incremento de sus sustratos.

En los diabéticos NID hay una disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica y ésta alteración va a producir, en el edo. post-prandial, el principal cambio cualitativo de las lipoproteínas de estos pacientes: el incremento neto y permanencia plasmática prolongada de una variante de los QM'S y VLDL, enriquecida con triglicéridos, denominada **remanentes**.

La concentración elevada y tiempo de residencia plasmática prolongado de estos remanentes (lipemia post-prandia) son el principal estímulo para la actividad de otra enzima importante en el metabolismo intermediario de los lípidos, la CETP. Dicha enzima cataliza el intercambio lipídico entre los remanentes y, la HDL2. Así la CETP transfiere triglicéridos desde los REM's hacia la HDL2a y

ésteres de colesterol desde la HDL2a hacia los REM'S, los cuales aumentan exageradamente su contenido de colesterol; transformándose en unos remanentes «más pequeños y más densos» (REM'S de QM's y Beta-VLD) difícilmente reconocidos por el receptor natural para estas partículas (E y B/E), pero sí fácilmente por el receptor (SCAVENGER) de los macrófagos localizados en el espacio sub-endotelial. Dado que los seres humanos pasan la mayor parte de las 24 horas del día en estado post-prandial, y no en ayunas, la capacidad de esos REM's de QM'S y VLDL, de transportar colesterol hacia las células es considerablemente elevada. Dichas lipoproteínas transportan una cantidad mucho mayor, por partícula, que la LDL (entre 5 veces más para los REM's de VLDL y 30 veces más para los REM'S de QM's) lo cual las hace mucho más aterogénicas; es decir, serán captadas con mayor avidez por los receptores para LDL «no naturales» de los macrófagos, fibroblastos, cel. musculares lisas y cel endoteliales de la pared arterial; formando más rápidamente «Células espumosas» y placas de ateroma.

Durante su acción antes descrita, la CETP transfiere simultáneamente triglicéridos desde los REM's hacia la HDL2a («protectora») transformándola en una partícula menos densa y rica en triglicéridos (HDL2b), que es el sustrato ideal para otra enzima importante la lipasa triglicérida hepática. Dicha enzima, cuya acción se ve estimulada, va a catabolizar más ávidamente al HDL2; eliminando su papel protector.

Otra consecuencia importante de la hipertrigliceridemia típica de los diabéticos tipo II es que se acompaña de la aparición y elevación plasmática de una variante de la LDL, denominada LDL de fenotipo B; pequeña, densa, más susceptible de oxidación y con menor afinidad por su receptor natural, lo cual eleva su potencial aterogénico. Estos cambios en la composición lipídica de las partículas de LDL se producen por la transformación de la Beta-VLDL en LDL-B, por acción de la L TG-h, durante los estados de lipemia post-prandial exagerados. Es de gran importancia el señalar el que aún con niveles «normales» del LDL-C, el fenotipo B de LDL incrementa significativamente el riesgo aterogénico; pero de mayor interés todavía es el saber que, al menos parcialmente, la presencia de este fenotipo puede ser inferido (con fines diagnósticos) por la presencia de un perfil lipídico con TG's elevados y HDL-C bajo.

En resumen, en la DMNID los trastornos lipídicos principales desde el punto de vista cualitativo son: aumento de «remanentes» de QM's y VLDL, disminución de HDL-2 protectoras y la expresión del fenotipo B del LDL. Estos cambios se producen principalmente en los edos. post-prandiales (lipemia post-prandial) y se traducen en un perfil lipídico altamente atero-trombogénico; por lo cual podemos concluir que en los diabéticos NID existe una «intolerancia a las grasas».

Cambios glico-oxidativos de las lipoproteínas en la DMNID

El potencial aterogénico de las LDL en las diabetes mellitus está aún más elevado por los cambios cualitativos de la molécula. Ya fueron mencionados los cambios en el contenido lipídico de las lipoproteínas y ahora nos referiremos a los cambios glico-oxidativos típicos de la diabetes mellitus.

a. Glicosilación: de acuerdo a la «teoría de la gluco-toxicidad», la hiperglicemia es una de las causas de las complicaciones diabéticas. El mecanismo patogénico más aceptado para explicar este posible daño de la glucosa en los diabéticos, es la glicosilación proteica generalizada y exagerada. Se entiende como glicosilación a la unión no-enzimática de la glucosa con aminoácidos susceptibles (usual-

mente lisina), casi siempre localizados en el extremo amino-terminal de algunas proteínas. En lo que respecta a la aterosclerosis, los investigadores han enfocado sus estudios hacia la glicosilación del colágeno y de las apo-B lipoproteínas, especialmente las LDL.

La glicosilación del colágeno subendotelial tiene consecuencias muy importantes que van a incrementar el riesgo ateroesclerótico: aumento de la rigidez y entrecruzamiento covalente de las fibras, resistencia a las colagenasas y finalmente, un aumento de la habilidad de fijar proteínas como las LDL lo cual las retiene en el espacio subendotelial haciéndolas más susceptibles de daño oxidativo y de ser captadas por los macrófagos y cel. musculares lisas.

La glicosilación de la apo B de las LDL modifica su estructura de una forma tal que aumenta grandemente su potencial aterogénico: Primero, disminuye las posibilidades de reconocimiento y captación por el receptor «natural» de las LDL de manera que, al ser menos catabolizadas, esto contribuye al incremento del LDL-COL. Segundo, la glicosilación aumenta la unión covalente de la LDL al espacio subendotelial, más aún si el colágeno de dicho espacio está también glicosilado. Tercero, la LDL-GLIC, es captada ávidamente por los macrófagos por un mecanismo que incluye a los receptores atípicos «scavenger» y por otros mecanismos de receptores específicos de alta capacidad (difícilmente saturables), lo cual estimula la formación de células espumosas. Cuarto, la modificación de la LDL puede provocar una respuesta inmunológica importante con la formación de complejos inmunes -LDL que van a aumentar aún más el daño endotelial. Quinto, la LDL-GLIC tiene una mayor susceptibilidad para ser oxidada. Sexto, la LDL-GLIC, es capaz de «activar» las plaquetas promoviendo la agregabilidad plaquetaria y la liberación de PDGF, TXA2, etc. Séptimo, la LDL-GLIC es quimotáctica para los monocitos, produciéndose un acúmulo mayor en el espacio sub-endotelial y estimulándose su diferenciación hacia macrófagos.

b. Oxidación: aunque el metabolismo aeróbico conlleva grandes ventajas, el oxígeno es potencialmente tóxico para todas las formas vivientes. Este potencial efecto adverso existe porque durante los procesos de metabolismo celular aeróbico se producen, como productos intermediarios, radicales libres de oxígeno. En contraste con los organismos anaerobios estrictos, los organismos aeróbicos han desarrollado un complejo sistema de mecanismos antioxidantes, principalmente enzimáticos, para protegerse del efecto dañino de los radicales libres. Por lo tanto, el daño celular oxidativo solo puede ocurrir en caso de que este sistema antioxidativo sea sobrepasado por un stress oxidativo, es decir, cuando hay una hiperproducción de radicales libres de oxígeno o un déficit de antioxidantes o más frecuente, una combinación de ambos.

La diabetes mellitus es una entidad clínica que se acompaña de un gran daño oxidativo a diferentes niveles y esto es debido a que en ella se suscitan las 2 condiciones anteriormente mencionadas de hiperproducción de radicales libres y déficit relativo de antioxidantes. En lo relativo a la aterosclerosis, en el diabético tenemos varias causas que aumentan la producción de radicales libres de oxígeno (R.L.O) a nivel de la pared arterial. El principal de ellos es la tendencia auto-oxidativa de la glucosa, en presencia de metales de transición, que genera R.L.O (H₂O₂, OH); es decir, la hiperglicemia es de por sí el principal stress oxidativo presente en los diabéticos.

En el diabético, a la vez que hay una producción aumentada de radicales libres hay también un consumo exagerado de antioxidantes por varias razones:

1. Por aumento de la demanda de los mismos para «barrer» la gran cantidad de RLO que se forman por los mecanismos antes descritos.
2. La hiperlipidemia, que tan frecuentemente acompaña a la diabetes mellitus, conlleva un consumo elevado de Vitamina E como antioxidante de las moléculas de LDL, VLDL Y LP(a).
3. En los diabéticos mal controlados hay un aumento de la conversión de glucosa a sorbitol, catalizada por la aldosa reductasa y con consumo importante de NADPH+ (mecanismo este implicado en parte, en la etiopatogenia de la neuropatía diabética); esto conlleva a un déficit de «Equivalentes reductores» y secundariamente a otro déficit de Vitamina C por su utilización exagerada como aportador de potenciales reductores. Por el efecto aditivo de los mecanismos antes mencionados se establece un déficit relativo de antioxidantes.

La oxidación puede dañar a la molécula de LDL de 2 formas: primero, atacando al componente lipídico (peroxidación de los ácidos grasos insaturados contenidos en la molécula) lo cual origina una cascada oxidativa que termina por afectar un segundo lugar, a la Apo B causando fragmentación y agregación de la partícula proteica, lo cual la hace menos reconocible por su receptor natural. Además de los efectos mencionados en el apartado de glicosilación de las Apo B, la oxidación de la LDL tienen otros efectos que aumentan aún más su potencial aterogénico: es citotóxica para todos los componentes de la pared arterial (endotelio, cel. musculares lisas, fibroblastos), produciendo su lesión y disfunción; «activándolas» hacia la producción de sustancias altamente nocivas para la pared arterial (R.L.O., TX A2, citoquinas, etc.).

c. Glicosilación auto-oxidativa: numerosos estudios demuestran que la exposición de ciertos lípidos y proteínas a la glucosa, resulta en un aumento del daño oxidativo de dichas moléculas. De ahí se infiere que los procesos de glicosilación no enzimática y oxidación de lipoproteínas (LDL) marchan juntos, y que los lípidos de la LDL se peroxidan mucho más rápidamente en presencia de glucosa y metales de transición (Fe, Cu). Al parecer es más importante el efecto oxidante de la glucosa como permisivo para la glicosilación de la LDL a que la glicosilación inicial facilite la oxidación. Al parecer el oxígeno actúa como «fijador» de los cambios glicosilativos producidos por la reacción de Maillard in vivo.

Esto puede demostrarse por la medición de marcadores biológicos del daño glico-oxidativo de las proteínas (Pentosidina y N-Carboximetil-lisina) en el colágeno de la piel de pacientes diabéticos, que están dos veces más elevados que en la población control; pero que sorpresivamente también están elevados hasta 7 veces más en los ancianos no-diabéticos (comparado con una población joven no-diabética). Esto nos indicaría que, en concordancia con la teoría de los radicales libres, la vejez con su daño oxidativo acumulativo jugaría un rol permisivo para la glicosilación lenta y progresiva de proteínas en un ambiente normaglicémico y de una forma más acelerada en un ambiente hiperglicémico. Para afianzar aún más lo anteriormente expuesto, existen trabajos de numerosos autores en los que se evidencia que la administración de dosis elevadas de Vitaminas E y C a pacientes diabéticos puede disminuir la glicosilación de la Hemoglobina (HbA1C). Por lo tanto, muchos de los daños clásicamente atribuidos a la glicosilación pueden en realidad ser más como consecuencia de la oxidación promovida por la glucosa.

Con respecto a la glico-oxidación del colágeno, tenemos que la glicosilación en un ambiente oxidativo afecta aún más a dichas

moléculas y se producen cambios irreversibles en su estructura física que conllevan a la producción de agregados y puentes intermoleculares. Esta «fijeza» del colágeno tiene consecuencias clínicas relevantes: Primero, aumenta la rigidez vascular contribuyendo a la hipertensión y facilitando mayor daño endotelial por «shear stress». Segundo, el colágeno glico-oxidado de la pared arterial tiene mayor capacidad de interacción con la LDL, reteniéndola por más tiempo en el espacio subendotelial y facilitando la producción de «foam cells». Tercero, las alteraciones físico-químicas del colágeno dificultan su capacidad de reparación. Cuarto, a nivel renal la glico-oxidación del colágeno de la membrana basal puede estar relacionada con una mayor propensión hacia la nefropatía diabética. Quinto, el colágeno-Glyx-Ox capta al óxido nítrico alejándolo de la cel. muscular lisa donde ejerce sus efectos vasodilatadores.

En conclusión, podemos decir que en la D.M. existe un **stress glico-oxidativo** que no se presenta en ninguna otra entidad clínica, que dicho stress es en parte responsable de la disfunción endotelial presente en los diabéticos y que ésta a su vez es consecuencia del efecto tóxico directo de la glucosa y los R.L.O. sobre los elementos de la pared arterial y los lípidos plasmáticos; sumado al efecto deletéreo producido por la «activación» de las células endoteliales, musculares lisas, macrófagos de la pared arterial, y finalmente por las plaquetas «atrapadas» en el espacio subendotelial; que entre otras cosas producirán gran cantidad de R.L.O., TX A2, citoquinas, etc.

DMNID: Un estado procoagulador y pretrombótico

La DMNID, sobretudo cuando se acompaña de Hipertrigliceridemia, se caracteriza por un edo, en el cual hay una activación de la coagulación y una disminución de la fibrinólisis.

- Activación de la coagulación: el edo. procoagulador de los diabéticos NID con hipertrigliceridemia es el resultado del incremento de la actividad de los factores I (fibrinógeno), VII (proconvertina), VII (antihemofílico A) y X (Stuart-Prower).

Además del incremento de la síntesis del factor von-Willebrand que estimula la adhesión plaquetaria al colágeno sub-endotelial.

- Disminución de la fibrinólisis: resultante del incremento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y consecuentemente, disminución de la liberación del activador del plasminógeno tisular (t-PA) por parte del endotelio.

Aunque su verdadera naturaleza no está aún del toda aclarada, la influencia de la D.M. y la Hipertrigliceridemia sobre los factores antes mencionados parece estar mediada en gran parte por la insulina. Podemos así afirmar que, a la luz de los conocimientos actuales, el **hiperinsulinismo** es el principal responsable del estado procoagulador y pretrombótico que frecuentemente acompaña a los diabéticos NID.

Consideraciones terapéuticas

La DMNID cursa con un alto riesgo atero-trombogénico. Hemos visto que este «impulso» que conduce «por la vía rápida» a la aterosclerosis acelerada puede ser en parte explicado por las alteraciones lipídicas tanto cuantitativas como cualitativas presentes en estos pacientes; y por la modificación glico-oxidativa de las lipoproteínas y de ciertos componentes de la pared arterial. También que la insulina, a través de la resistencia insulínica y el

hiperinsulinismo, juega un rol protagónica en la modulación de los cambios lipoproteicos y procoagulatorios típicos de esta entidad clínica.

Po lo tanto; si se quiere disminuir el intenso impulso aterotrombogénico presente en los diabéticos tipo II, en lo que respecta a hiperglicemia, lípidos y glico-oxidación, debemos seguir las siguientes estrategias terapéuticas:

a) Reducción de la glicemia, con lo cual se intentará reducir el Stress glico-oxidativo. Esto debe intentarse a expensas del menor hiperinsulinismo posible, ya que éste es uno de los factores más importantes implicados en la génesis de la dislipidemia y trombocendancia de la DMNID. Para esto se deben tomar medidas más enérgicas desde el punto de vista dietético y de ejercicio físico, en vez intentar «compensarlos» con dosis elevadas de sulfonilureas que estimulan una producción aún mayor de insulina. Evaluar el uso de medicamentos que mejoren la afinidad de la insulina por su receptor, con lo cual se lograría una disminución de la glicemia sin necesidad de mayor hiperinsulinismo (p.e. biguanidas, ac. grasos Omega-3).

b) Intensificar esfuerzos para la detección de dislipidemias en el diabético con medición rutinaria de Triglicéridos, COL-LDL- y COL-HDL; y en aquellos casos en que se haga necesario Lp(a) y lipidemia post-prandial. Tratar enérgicamente las dislipidemias y además de tratar adecuadamente el aumento del LDL-C si está presente, debe hacerse un énfasis especial en el tratamiento de los triglicéridos ya que su elevación, con mucha frecuencia, constituye un marcador importante de la presencia de lipoproteínas altamente aterogénicas como los REM's de QM's y de VLDL, y la LDL-fenotipo B. La disminución de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG's (y su consecuente elevación) suele ser la causa de disminución de HDL-COL.

c) En el tratamiento de todo paciente diabético se deben incluir estrategias para reducir el stress oxidativo. Debe considerarse al diabético como un «paciente oxidado» dado el consabido desbalance entre radicales y libres y antioxidantes que presentan estos pacientes. Además de los aportes dietéticos de antioxidantes, debe evaluarse el uso de dosis terapéuticas de Vitaminas C y E., Beta-caroteno, Zinc, Selenio, Probuco, etc; en aquellos pacientes que lo ameriten.

- Se deben tomar medidas de prevención para disminuir el edo, procoagulatorio y pretrombótico de la DMNID (dieta, ejercicio, biguanidas, Omega 3, ASA, etc.).

D.M.N.ID. Lípidos y Antioxidación

Resumen

- En la DMNID hay una tendencia exagerada hacia la aterosclerosis acelerada.
- En parte, esto es debido a la alta prevalencia otros factores de riesgo cardiovascular.

- De particular importancia es el perfil lipídico altamente aterogénico de los diabéticos, que es en gran parte consecuencia de la obesidad, resistencia insulínica e hiperinsulinismo que acompaña a la mayoría de estos pacientes. El perfil lipídico de los diabéticos tipo II es muy variable, pero la mayoría pueden agruparse dentro de las alteraciones lipoproteicas contenidas en la «Lipemia post-prandial» que incluye variaciones tanto cuantitativas (Hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, C-total normal-alto) como cualitativas, que a saber son como sigue: presencia de concentraciones anormalmente elevadas y prolongadas en el tiempo de remanentes de VLDL y Quilomicrones, que son altamente aterogénicas; disminución de la fracción 2 (protectora) de las HDL, enriquecimiento con triglicéridos de las HDL que las hace más susceptibles de ser catabolizadas; formación del fenotipo B de las LDL, que es mucho más aterogénico y fácilmente oxidable. Por esto se concluye que los Diabéticos NID son «intolerantes a las grasas».
- Los diabéticos por su ambiente hiperglicémico, tienden acumular productos glicosilados. A su vez es la glucosa, por su auto-oxidación, el principal factor productor del intenso stress oxidativo presente en los diabéticos. La glico-oxidación de la LDL, incrementa la aterogenicidad de dichas partículas. Así mismo, la glico-oxidación del colágeno de la pared arterial estimula aún más el proceso aterosclerótico.
- El hiperinsulinismo presente en los pacientes con DMNID es el principal responsable de edo. procoagulatorio y pretrombótico típico de la DMNID. Esto se debe al aumento de la síntesis, promovido por la insulina; de los factores de coagulación I, VII, VIII, X, factor Von-Willebrand, y a la disminución de la fibrinólisis secundario al aumento de PAI (con descenso del t-PA).
- Consideración terapéuticas: para disminuir el intenso impulso aterogénico presente en los diabéticos tipo II debemos:
 - a) Reducción de la glicemia, con lo cual se intentará reducir el Stress glico-oxidativo, a expensas del menor hiperinsulinismo posible. Hacer mayor énfasis en la dieta y ejercicio físico, limitando el uso exagerado de drogas que estimulan una producción aún mayor de insulina. Evaluar el uso de medicamentos «ahorradores de insulina».
 - b) Intensificar esfuerzos para la detección y tratamiento de dislipidemias en el diabético haciendo un énfasis especial en el tratamiento de los triglicéridos elevados y el HDL-Col. bajo ya que dicho patrón constituye un marcador importante de la presencia de lipoproteínas altamente aterogénicas (REM's de QM's y de VLDL, y la LDL-fenotipo B).
 - c) Reducir el stress oxidativo. Debe considerarse al diabético como un «paciente oxidado». Además de los aportes dietéticos de antioxidantes, debe evaluarse el uso de dosis terapéuticas de antioxidantes.
 - d) Tomar medidas de prevención para disminuir el edo, procoagulatorio y pretrombótico de la DMNID.