



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Correlación entre los niveles de LDL colesterol y
apolipoproteína B séricos, en pacientes con diabetes
tipo 2**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Lupe Elizabeth AQUINO OSORIO

Gloria Clotilde GORDILLO ROCHA

ASESOR

Eduardo FLORES JUAREZ

Lima, Perú

1999



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Aquino L, Gordillo G. Correlación entre los niveles de LDL colesterol y apolipoproteína B séricos, en pacientes con diabetes tipo 2 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 1999.

A Dios, por la esperanza y paciencia que me dá en los momentos difíciles, y ayudar a levantarme de las caídas que tengo en el camino de la vida, además de ser mi mejor Amigo.

A Uds. Queridos Padres Teodoro y Blanca Flor, por el inmenso amor y aprecio que les tengo, por haber tenido, de Uds. el apoyo moral y económico y de esa forma contribuir en mi realización personal y profesional.

A Tí, Oscar, por tu comprensión y apoyo incondicional en los momentos que más necesitaba.

A Tí, mi pequeño Brunito, por ser, el incentivo que día a día va fortaleciendo mi superación personal y profesional, por todas las alegrías, cóleras y emociones que me das. "Te quiero mucho, a pesar de que...no quieres pintar".

A Uds. Hermanos: María, Carlos, Tiberio, Nilton por la ayuda, que sin darse cuenta supieron brindarme su valiosa cooperación.

Lupe Elizabeth

Mi agradecimiento eterno a Dios Por darme la vida, la salud y las fuerzas necesarias para alcanzar mis metas.

A Luisa la persona más tierna y maravillosa con que Dios me ha bendecido, es necesario exaltar su don de entrega y sacrificio; por su fé, amor, comprensión, apoyo, sapiencia y paciencia, que hoy logro hacer de mí una profesional.

A mi Querida Madre Enma, por su comprensión y responsabilidad enseñándome las cosas de la vida, del verdadero y del buen sentido que se debe tomar en ella.

A mis Hermanos: por ser como son, fuente de ejemplo y estímulo, con nuestros defectos y virtudes; pero manteniéndonos SIEMPRE UNIDOS.

A Angélica, por su cariño, amistad y ayuda.

Gloria

Nuestro agradecimiento a cada una de las Personas e Instituciones que de alguna u otra manera colaboraron en el desarrollo del presente trabajo, en especial a:

- ❖ Dr. José Solís Villanueva, Director del Programa de Educación Básica para el Paciente Diabético, Servicio de Endocrinología del Hospital “Arzobispo Loayza”.
- ❖ Q.F. Gustavo Guerra Brizuela, Jefe del Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos.
- ❖ Enfermera Yolanda Cabrera, Jefa de Enfermeras del Servicio de Endocrinología del Hospital “Arzobispo Loayza”.
- ❖ Tecnólogo Marcelo Guizado. División Diagnóstica. MAN Representaciones S.A.
- ❖ Lic. Edgar Florentini R. Docente de la Escuela de Estadística e Informática UNMSM.

A Nuestro Asesor:

Q.F. Eduardo Flores Juárez,

A quien siempre recordaremos con cariño,

Por brindarnos su invaluable apoyo, orientación y amistad.

Nuestro sincero agradecimiento y estima a:

Dra. Elizabeth Carranza A.

Dra. Haydée Zúñiga C.

Dra. Elizabeth Gonzáles.

**A nuestros compañeros y amigos de estudio
porque a lo largo de estos años nos brindaron
su amistad y aprecio recíprocos.**

A los distinguidos Miembros del Jurado:

Presidenta:

Dra. Luisa Negrón Ballarte

Miembros:

Mg. Elena Benavides Rivera

Q.F. Rosario Carreño Quispe

Q.F. Eduardo Flores Juárez

**Por el apoyo brindado, orientación y consejos recibidos
Que llevaron a buen término el desarrollo del presente trabajo.**

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo, obtener el perfil lipídico, Apolipoproteína B, Glucosa basal e Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes que participaron en el programa de Educación Básica para el paciente diabético del Servicio de Endocrinología, Hospital Arzobispo Loayza, lo que nos permitió determinar la correlación entre los niveles de LDL-Colesterol y Apolipoproteína-B sérica en pacientes con Diabetes Tipo 2; estos valores nos permitirán observar el riesgo coronario asociado con los índices de riesgo aterogénico al que están expuestos nuestros pacientes.

El estudio se efectuó sobre una población de 102 sujetos, quienes fueron agrupados: 63 pacientes con Diabetes Tipo 2 y 39 personas aparentemente sanas. Los resultados del LDL-Colesterol muestran una media de 125.30 mg/dl para Pacientes Diabéticos Tipo 2 y de 119.22 mg/dl para sujetos normales.

Los valores promedio obtenidos en la determinación de Apolipoproteína-B en Pacientes con Diabetes Tipo 2 fue de 110.28 mg/dl y en sujetos normales 84.93 mg/dl. En los diabéticos se observó un incremento significativo de los niveles de Apolipoproteína-B con respecto al Grupo Control ($p < 0.001$).

Las variables edad, IMC y Glicemia presentaron significancia estadística entre Diabéticos y Control ($p < 0.001$, $p < 0.05$ y $p < 0.001$ respectivamente).

La Correlación de los valores LDL-Colesterol con Apolipoproteína-B en Pacientes Diabéticos en general fue menor ($r=0.22258$, $p=0.08$). Los Diabéticos varones presentaron una mayor significancia estadística ($r=0.50$, $p=0.0571$) en relación a los Controles ($r=0.11351$, $p=0.491$). En nuestro estudio se deduce la posibilidad de que la determinación de Apolipoproteína-B tenga valor de marcador bioquímico tal como el HDL-Colesterol y el LDL-Colesterol.

PALABRAS CLAVES: Diabetes Tipo 2, LDL-Col, Apolipoproteína B, Riesgo coronario y Aterosclerosis.

SUMMARY

The present study had as objectives to obtain the lipidic profile, Apolipoprotein B, Basal Glucose and the MIC from patients who participated in Diabetic Patient Basic Educational Program at Endocrinology Service from Arzobispo Loayza Hospital, that allowed us to define the correlation between LDL-cholesterol and Apolipoprotein B seric levels on Diabetes Type 2 patients: thus these values allow us to determine coronary risk to which our patients were exposed, asociated with atherogene risk ration.

This study was caried out with 102 subject who were grouped: 63 patients whit Diabetes Type 2: 39 healthy subjects.

Apolipoprotein B average values in patients with Diabetes Type 2 and in normal subjects were 110.28 mg/dl and 84.93 mg/dl respectively. In Diabetic people was observed significant increase on Apolipoprotein B levels with regard to control ground ($p < 0.001$).

The variables: Age, MIC and Glicemia present statistic significance between diabetic and control patients ($p < 0.001$; $p < 0.005$ and $p < 0.001$ respectively).

Values correlation from LDL-Cholesterol with Apolipoprotein B, in all diabetic patients, were smaller ($r = 0.225$, $p < 0.08$) than values correlation in diabetic men ($r = 0.50$, $p < 0.057$) and in both cases, higher than control values correlation ($r = 0.1135$, $p < 0.491$). It is deduced the possibility that the determination of Apolipoprotein B is a

Biochemical Score like HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol and
LDL-Cholesterol.

Key words: Diabetes Type 2, LDL-Cholesterol, Apolipoprotein B
coronary risk and Atherosclerosis.

SUMARIO

RESUMEN

- I. INTRODUCCION
- II. GENERALIDADES
- III. PARTE EXPERIMENTAL
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSIONES
- VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

I. INTRODUCCION

La alteración de las Lipoproteínas que se produce en la Diabetes Mellitus, no sólo afecta las concentraciones de lípidos, sino también a los complejos lipoproteicos. Estas también modifican: composición, estructura, metabolismo y producen trastornos en el flujo circulante lo cual influye en la aterogénesis.

Ciertas Lipoproteínas son presumiblemente, aterogénicas tal como los Lípidos de Baja Densidad (LDL)y Lípidos de Muy Baja Densidad (VLDL). Las LDL, principal Lipoproteína de colesterol, está asociada con la concentración de Apoproteína B, principal proteína que constituye el factor de reconocimiento de las LDL, por receptores específicos ubicados en las membranas de las células hepáticas y extrahepáticas. También se ha demostrado, la relación directa entre el incremento de Apo B y enfermedad coronaria.

El objetivo de este estudio fué determinar la Correlación entre los niveles de LDL-Colesterol y Apolipoproteína B séricos en pacientes con Diabetes Tipo 2 (al respecto no se reporta ningún trabajo realizado en el Perú) y compararlos con un grupo control (aparentemente sanos), con el propósito de valorar la importancia de estas variables como factores de riesgo del proceso que desencadenaría un infarto al miocardio.

El estudio se realizó en grupo de Pacientes Diabéticos del Programa de Educación Básica para el paciente diabético del Servicio de Endocrinología del Hospital Arzobispo Loayza y un grupo control de personas aparentemente sanas.

II. GENERALIDADES

2.1 LA DIABETES MELLITUS

Es una enfermedad crónica y multiforme, que afecta a personas de ambos sexos, en todas las edades y en todas las razas. Tiene un gran impacto en la calidad de vida, y el desarrollo de esta afección está asociada al desarrollo de complicaciones vasculares, retinianas y neuropatías que conllevan a incapacidad y muerte.

Se estima que la Diabetes afecta entre el 3 al 5% de la población peruana (8). En el Perú, los más afectados son los naturales del Departamento de Piura y de ellos los de la Provincia de Chulucanas; por otro lado, en los naturales de nuestra serranía, que viven a una altitud mayor de 3,200 m.s.n.m. la prevalencia es menor.

La OMS estima que el 2% de la población (algo más de 100 millones) padece de Diabetes, siendo el 80 % Diabetes de Tipo 2. Si bien aún no se sabe con precisión que causa la Diabetes, es un hecho que se debe a una disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina y al resultado de un proceso autoinmunitario asociado a predisposición genética y desencadenado por factores ambientales que la pueden precipitar o acelerar, en un terreno predispuesto por ejemplo, operaciones quirúrgicas, infecciones severas, embarazo, menopausia, o emociones fuertes, tales como muerte repentina o accidente grave de un familiar; despedida intespectiva del trabajo, o cataclismo, etc. (8, 53)

Además de su magnitud hay otros aspectos también importantes. Poco después del diagnóstico se presenta un exceso de mortalidad y un incremento en las

necesidades de hospitalización lo que pasa a constituir un problema personal y económico familiar. De allí la importancia de un diagnóstico precoz mediante la investigación a personas de mayor riesgo: familiares de diabéticos, macrosomía fetal, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias, cataratas, hiperinsulinemia, etc., a quienes debe evaluarse por una o más de estas manifestaciones. Afortunadamente, la evolución lenta de la Diabetes permite tomar importantes medidas preventivas. El diagnóstico preciso es decisivo para no caer en el error de someter a un tratamiento de por vida a un no diabético.

2.1.1 La clasificación de la Diabetes.-

La clasificación con mayor aceptación en la actualidad fué inicialmente estructurado por el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes de los Institutos de Salud de los Estados Unidos en 1979; aceptada en principio por la Organización Mundial de la Salud en 1980, modificada y adoptada por esta entidad, el año 1985.

La organización Mundial de la Salud añade la subclase Diabetes Mellitus asociada a malnutrición y omite las denominaciones "Tipo I" y "Tipo II" que figuran en la clasificación inicial como sinónimos de Diabetes Mellitus Insulino Dependiente y Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente respectivamente.

En 1995 la ADA conformó un Comité para evaluar la clasificación anterior. Los términos Diabetes Insulino Dependiente y No Insulino Dependiente son eliminados porque refieren más a tipos de tratamiento que a etiología y se conservan los términos Tipo 1 y Tipo 2, pero en números arábigos.(8, 53)

Clasificación de la Diabetes Mellitus y otras formas de intolerancia a la Glucosa. (8, 53)

A. CLASES CLINICAS

a.1 Diabetes Mellitus

1.- Diabetes Tipo 1:

Son los Pacientes Insulino Dependientes. Se presenta generalmente en la niñez.

2.- Diabetes Tipo 2:

Comprende a un grupo heterogéneo de formas, usualmente moderadas, de Diabetes Mellitus; los pacientes pueden vivir sin insulina exógena y son resistentes a la cetosis en circunstancias rutinarias. En estos casos hay un fuerte componente genético no asociado al grupo HLA. No se encuentra en estos pacientes anticuerpos contra las células B del páncreas. La enfermedad, usualmente se manifiesta a partir de los 40 años, rara vez empieza en la niñez o juventud.

a) Diabetes Tipo 2 en no obesos

b) Diabetes Tipo 2 en obesos

3. Diabetes asociada con otras enfermedades o síndromes:

(1) Enfermedad pancreática.

(2) Desordenes hormonales.

(3) Inducida por drogas o químicos.

(4) Anormalidad de los receptores de la insulina.

(5) Ciertos síndromes genéticos.

(6) Otros tipos.

4. Diabetes Asociada a la Malnutrición

a.2 Tolerancia a la glucosa disminuida

(a) En obesos.

(b) En no obesos.

(c) Asociada a otras enfermedades o síndromes.

a.3 Diabetes Gestacional

B. CLASES CON RIESGO ESTADÍSTICO

b.1 Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa.

b.2 Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa.

2.2 LIPOPROTEINAS.-

Los Triglicéridos y el colesterol son lípidos insolubles en agua, su transporte en el plasma, que es un medio acuoso, se realiza en forma de complejos lipoproteicos denominados Lipoproteínas, en cuya estructura se reconoce un núcleo no polar e hidrófobo constituido por ésteres de colesterol y Triglicéridos, envuelto en una capa

polar e hidrófila formada por colesterol libre, proteínas y fosfolípidos. (17)

Estas Lipoproteínas transportan, colesterol y Triglicéridos de los lugares de absorción y síntesis, a los lugares de utilización. (15)

Las Lipoproteínas parecen ser esféricas, el diámetro de las partículas en general se sitúa entre 50A y 1000 A, su densidad varia apreciablemente desde menos de 0,95 g/ml hasta mas de 1,2 g/ml. Estas variación de densidad depende de sus elementos y en particular de la proporción de lípidos en relación a la cantidad de proteínas: a mayor relación lípidos/proteínas, el tamaño de la partícula aumenta y habrá menor densidad. (24)

Las Lipoproteínas plasmáticas se dividen en cuatro familias principales, ya sea por la rapidez de flotación en la ultracentrifugación o bien por sus movimientos durante la electroforesis. De acuerdo a esto tenemos: Quilomicrones, Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o pre-beta Lipoproteína, Lipoproteínas de baja densidad (LDL) o beta y Lipoproteínas de alta densidad (HDL) o alfa-Lipoproteínas (35). A su vez la familia HDL puede subdividirse en HDL₂ y HDL₃ y Lipoproteína (a).



2.2.1. Composición y Propiedades de las Lipoproteínas (24), (26), (35)

	Quilomicro- nes	VLDL	IDL	LDL	HDL	Lp (a)
Diámetro (A)	800-1000	300- 800	250-350	200- 250	75- 100	250- 350
Densidad (g/ml)	< 0,95	0,95- 1,006	1,006- 1,019	1,006- 1,063	1,063 -1,21	
Electrofoesis	Origen	Pre- beta	Beta- ancho	Beta	Alfa	Beta
Núcleo Lipídico	TG	TG-EC	C-EC-TG	C-EC	EC-C	C-EC
Apoproteínas	AI, AII, B48, E, CII, CIII	B100 E CII, CIII	B100 E	B100	AI, AII CIII	B100 Apo(a)
Aterogenicidad	No	+	++	+++	Prote ge	+++
Triglicéridos	85-95%	55- 65%	50%	8-12%	3-6%	
Colesterol	1%	15- 20%	50%	40- 50%	17- 23%	
Fosfolípidos	3-8%	12- 18%		20- 25%	20- 30%	
Proteínas	1-2%	5-10%		20- 25%	45- 50%	

TG: Triglicéridos

EC: Ester de Colesterol

C : Colesterol

2.2.2 Metabolismo de las Lipoproteínas.-

Durante la digestión la grasa ingerida es emulsionada e hidrolizada en el lumen del duodeno mediante las acciones combinadas de la lipasa pancreática y de las secreciones biliares. Los ácidos grasos de menos de 10 carbonos son transportados a través de la circulación portal directamente hacia el hígado.

Otros productos de degradación, principalmente monoglicéridos o ácidos grasos libres de más de 10 carbonos, ingresan a la célula mucosa intestinal y sirven como precursores en la síntesis de Triglicéridos. El triglicérido resintetizado se combina con colesterol y pequeñas cantidades de fosfolípidos y apoproteínas específicas (Apo B, Apo A, Apo C y Apo E) para formar la molécula de quilomión. Más del 80% del peso de los quilomiones está representado por Triglicéridos. Estos lípidos insolubles en agua son mantenidos en una forma estable y emulsionada mientras circulan en la sangre.

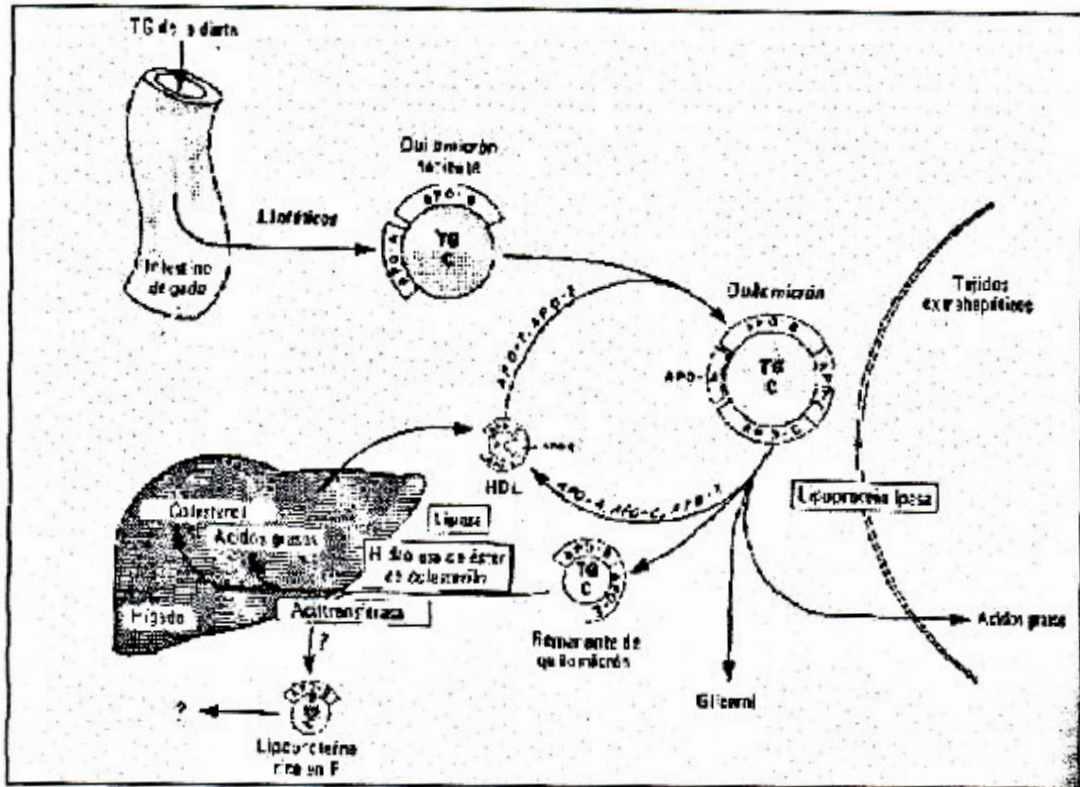
Todo el proceso de síntesis, secreción y clearance de quilomiones es esencialmente completa entre cinco a seis horas después de la ingesta de la comida, es por eso que los quilomiones son usualmente detectados en un plasma en ayunas.

Los remanentes de quilomiones son depositados en el hígado y las Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son producidas a partir de lípidos endógeno en el hígado, se convierten en Triglicéridos, ellos forman partículas de Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las cuales se unen a receptores celulares para Apo B y Apo E. Como resultado, las IDL, circulan a través del hígado, son rápidamente removidas de la circulación, normalmente todas las VLDL, y la IDL son removidas de la circulación cerca de 4 horas. Parte de las IDL son absorbidas por el

hígado y el resto se transforman en LDL de menor tamaño. Existe evidencia de que esta conversión se produce en el hígado, a través de la acción de la lipasa triglicérida presente en las células endoteliales hepáticas. Existen dos caminos que permiten la salida de las LDL del plasma: uno es mediante la gran afinidad que las une a los receptores de LDL en el hígado o también de tejidos extrahepáticos. A este respecto Brown y Goldstein (8) señalan la importancia de receptores ligados a membranas plasmáticas de varios tejidos como los sitios de enlazamiento de las LDL para su eventual catabolismo; muchas células que atraviesan un período de desarrollo acelerado o con necesidades metabólicas especiales, (por ejemplo células de la corteza adrenal o de las gonadas), muestran un incremento en la actividad de estos receptores. Una vez que enlazan a los receptores de las membranas celulares las LDL penetran al interior de la célula, posiblemente por endocitosis, y son degradadas por los lisosomas por rompimiento de los enlaces peptídicos de las Apo B é hidrólisis de los ésteres de colesterol. El otro camino involucra un proceso de transferencia que no incluye actividad receptora. Bajo ciertas condiciones los macrófagos pueden transportar una gran cantidad de LDL.

La síntesis de HDL tiene lugar en el hígado e intestino. Las HDL recién sintetizadas tienen el colesterol libre, su esterificación se produce por la transferencia de un ácido graso de la fosfatidilcolina de las LDL catalizada por la lecitina colesterol acetil transferasa (LCAT). (44) (49)

Metabolismo de las Lipoproteínas



Destino metabólico de los quilomicrones (APO-A, apolipoproteína A; APO-B, apolipoproteína B; APO-C, apolipoproteína C; C; APO-E, apolipoproteína E; HDL, lipoproteína de alta densidad, TG, triacilglicerol; C, colesterol y éster de colesterol; F, fosfolípidos). Sólo se muestran los lípidos predominantes.

2.2.3 Función de las Lipoproteínas

Lipoproteína	FUNCIÓN	COMENTARIO
Quilomicrones	Transporte de grasa ingerida, hacia la circulación del hígado.	Degradado por lipoprotein-lipasa (LPL)
VLDL	Transporte de triglicérido.	Degradado a LDL, por LPL.
LDL	Transporte de colesterol a los tejidos, contiene Apo-B como ligando para el transporte de Colesterol	Captación por receptores celulares específicos.
HDL	Catabolismo de VLDL y transporte de colesterol al hígado.	Suprime síntesis de colesterol en el paso HMG-CoA reductasa.
IDL	Transporte de colesterol y triglicérido en igual proporción, contiene Apo E que es necesario para consumo hepático y posterior degradación a LDL.	

La Lipoproteína : Lp (a) está formado por una proteína rica en carbohidratos llamado Apo (a), unida por un enlace disulfuro a la Apo B de una Lipoproteína tipo

LDL. Así como la LDL, la Lipoproteína (a) es probablemente aterogénica debido a la homología estructural del Apo (a), al plasminógeno, se piensa que tiene propiedades trombogénicas. (38) (51)

2.3 APOLIPOPROTEINAS

Las unidades proteicas que se encuentran en las Lipoproteínas pero que aún no se incorporan a las partículas de Lipoproteínas respectivas se denominan Apoproteínas. Cuando forman complejos con las partículas de Lipoproteínas se denominan Apolipoproteínas, aunque la estructura y funcionamiento de estos compuestos es variable el componente de Apoproteína se asocia con determinadas funciones bioquímicas dentro de las Lipoproteínas. (3) (17)

De acuerdo con la nomenclatura ABC las 2 principales Apoproteínas de la HDL son designadas A-I y A-II respectivamente. La principal apoproteína de las LDL es la Apoproteína B, la cual también se encuentra en la VLDL y en los quilomicrones. Las apoproteínas C-I y C-II y C-III son polipéptidos más pequeños que se encuentran en las VLDL, HDL y en los quilomicrones. (22)



23.1 Lipoproteínas y Apoproteínas

Apoproteína	Lipoproteína	Función
A-I	Q, HDL	Cofactor LCAT (lecitin-colesterol-acil-transferasa) Rol estructural
A-II	Q, HDL	HDL
A-IV	Q	Cofactor lipasa hepática. Rol estructural HDL
Lp(a)	LDL, HDL	?
B-48	Q	?
B-100	VLDL, IDL, LDL	Estructural en Q
C-I	Q, VLDL, HDL	Se fijan y reconocen el receptor. Rol estructural VLDL y LDL
C-II	Q, VLDL, HDL	Cofactor LCAT
C-III	Q, VLDL, HDL	Activador de la LPL (lipoproteín-lipasa)
D	HDL	Inhibe la LPL. Rol en captación de QR
E	Q, VLDL, IDL, HDL	Transfiere colesterol esterificado a otras Lipoproteínas
F	HDL	Reconocimiento de receptores
G	HDL	?
H	Q	?
		Cofactor LPL

Q: quilomicrones, QR: remanente quilomicrones, HDL: Lipoproteínas de alta densidad,
 LDL: lipoproteínas de baja densidad, VLDL : Lipoproteínas de muy baja densidad.

("Diabetes Mellitus", Manuel García, Santiago de Chile - 1992) (17)

La Apoproteína AI funciona como activador de la LCAT, que cataliza la formación de ésteres de colesterol, en combinación con las Apoproteínas AII y CI, elimina colesterol libre de los tejidos extrahepáticos. (23)

La Apoproteína C, su función principal es activar la lipoprotein lipasa conduciendo a la descomposición de Triglicéridos a nivel celular con liberación posterior de ácidos grasos a las células para su almacenamiento. (23)

La Apoproteína D es una glucoproteína, participa en el movimiento de los ésteres de colesterol y Triglicéridos entre las diversas Lipoproteínas. (45)

La Apoproteína E funciona principalmente como marcador de los receptores hepáticos se sintetiza en el hígado y se incorpora a HDL. Este último a su vez transfiere las moléculas de Apo E a VLDL y quilomicrones. (23)

La Apoproteína B, es una Apoproteína cuya estructura no es bien conocida debido a su gran tamaño, a su alta insolubilidad en medio acuoso ya que forma agregados y se oxida con facilidad.

Se reconocen dos formas de Apo B: una estructura grande con 100 aminoácidos de longitud, que, se denomina Apo B-100 y una mas pequeña de 48 amino ácidos que se denomina Apo B-48.

La Apo, B-100 que se sintetiza en el hígado, es la forma plasmática más común, se encuentra en VLDL e IDL, pero principalmente en LDL funciona como sitio de reconocimiento para la molécula de LDL en lo que se refiere a su capacidad para enlazarse. (56)

La Apo B-48 se sintetiza en la pared intestinal tiende a estar asociada con quilomicrones que se encuentran en la linfa. Al depurarse los quilomicrones también

se eliminan la Apo B-48 y no se detecta en cantidades apreciables en pacientes que tiene defectos en la depuración de remanente de quilomicrones. (56)

Las dos son esenciales para la síntesis y secreción de las correspondientes lipoproteínas, pero la Apo-B constituye además el factor de reconocimiento de las LDL a través de receptores específicos que se encuentran tanto en el hígado como en tejidos extrahepáticos. (38)

2.4 APOLIPOPROTEINA COMO MARCADORES DE RIESGO CORONARIO (49)

Las Apolipoproteínas, tienen una ventaja dentro de los lípidos como marcadores para riesgo coronario. Esto incluye:

1. Muchas Apolipoproteínas como la apo-I son solubles y pueden ser standarizadas frente a un estándar primario soluble, mientras que el colesterol y los Triglicéridos no lo son, desde que ellos son insolubles en soluciones acuosas. Las formas de colesterol (esterificado ó libre) en los individuos varían.
2. El examen de Apo-I y Apo-B es simple y más sencillo que el examen para Lipoproteínas por que el examen de proteínas no requiere un paso preliminar de separación como para los HDL-Col o cálculos como para las LDL- Col.
3. La Apo-I y Apo-B están bajo un control genético más directo, en cambio los lípidos son grandemente influenciados por los estados metabólicos y fluctuaciones de nutrientes, consecuentemente, las proteínas pueden representar mas exactamente el número de partículas de Lipoproteínas.

A pesar de todo, las Lipoproteínas de los lípidos continúan siendo los principales marcadores usados para determinar riesgo coronario por varias razones:

1. Clínicamente, de las Apolipoproteínas sólo la Apo-I y la Apo-B han demostrado ser marcadores útiles.
2. Hasta hace poco, los métodos automatizados no estaban disponibles para el examen de Apolipoproteínas.
3. Los recientes métodos no han sido standarizados contra calibradores uniformes.
4. Los promedios de estudio normales no han sido completados para Apolipoproteínas.
5. Algunos estudios sugieren que la Apo-A-I es un marcador más exacto para riesgo coronario que el HDL, otros estudios indican que HDL es mayor ó al menos igual a la Apo A-I.
6. Analíticamente los Apolipoproteínas son medidas por técnicas inmunológicas. Es usualmente más dificultoso de estandarizar diferentes métodos de Kits inmunológicos por que cada método usa anticuerpos característicos y la matriz a menudo afecta los ensayos inmunológicos mas que ensayos bioquímicos.

2.5 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEINAS EN DIABETES MELLITUS - TIPO II

2.5.1 Quilomicrones

- Aumento de quilomicrones y sus remanentes por menor depuración.
- Hiperlipemia post pandrial.

2.5.2 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

- Aumento de VLDL.
- Mayor producción de Triglicéridos y Apo B.
- Menor depuración de Triglicéridos y Apo B.

Las VLDL secretadas son más grandes y tienen una mayor carga de Triglicéridos que la usual, lo cual posteriormente favorece su captación en la pared arterial. Por otra parte el aclaramiento de VLDL está disminuido por menor actividad de lipoprotein lipasa. (48).

La hipertrigliceridemia se asocia a niveles mayores de inhibidor del activador del plasminógeno (PA I-I), el cual es antifibrinolítico y por tanto factor de riesgo coronario. (40).

La obesidad, el consumo elevado de carbohidratos, la ingesta alcohólica y la presencia de nefropatía importante contribuye a incrementar aún más los niveles de Triglicéridos. El buen control de la glicemia, la reducción de peso y el ejercicio influyen favorablemente. (13)

2.5.3 Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

- Normal e incrementada.
- Mayor producción de Apo B.
- Menor degradación por receptor específico.
- Mayor contenido de Triglicéridos.
- Menor tamaño y mayor densidad.
- Glicosilación.



2.5.2 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

- Aumento de VLDL.
- Mayor producción de Triglicéridos y Apo B.
- Menor depuración de Triglicéridos y Apo B.

Las VLDL secretadas son más grandes y tienen una mayor carga de Triglicéridos que la usual, lo cual posteriormente favorece su captación en la pared arterial. Por otra parte el aclaramiento de VLDL está disminuido por menor actividad de lipoprotein lipasa. (48).

La hipertrigliceridemia se asocia a niveles mayores de inhibidor del activador del plasminógeno (PA I-I), el cual es antifibrinolítico y por tanto factor de riesgo coronario. (40).

La obesidad, el consumo elevado de carbohidratos, la ingesta alcohólica y la presencia de nefropatía importante contribuye a incrementar aún más los niveles de Triglicéridos. El buen control de la glicemia, la reducción de peso y el ejercicio influyen favorablemente. (13)

2.5.3 Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

- Normal e incrementada.
- Mayor producción de Apo B.
- Menor degradación por receptor específico.
- Mayor contenido de Triglicéridos.
- Menor tamaño y mayor densidad.
- Glicosilación.



- Oxidación

La elevación de LDL que se observan en algunos pacientes se debe a una menor captación por parte de los receptores hepáticos ya que la insulina influye en este proceso. Asimismo la secreción de Apolipoproteína B está incrementada. Sin embargo las alteraciones más importantes se dan en la composición. Los pacientes con Diabetes tipo 2 tiene mayor frecuencia de LDL de menor tamaño y mayor densidad (patrón B ó LDL₃), el cual está asociado a mayores niveles de Apo B Triglicéridos y menores de HDL en contraste con el patrón A (LDL₁, y LDL₂) presentes en personas normales. (8, 59)

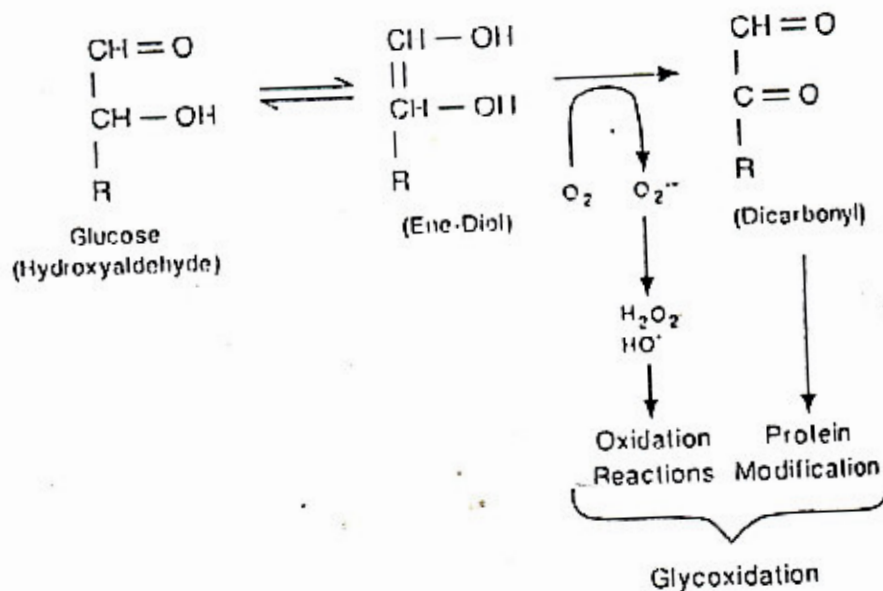
Esta molécula de mayor densidad se forma a partir de las LDL con un contenido mayor de Triglicéridos, los que son removidos por lipasas dejando un mayor poder aterogénico al ser menos captadas por los receptores y ser más fácilmente oxidados. (8)

Por otra parte las LDL son susceptibles de glicosilación lo cual trae dos consecuencias: Por un lado hace que la partícula sea menos captada e induce la síntesis de ésteres de colesterol en el macrófago. Por otra parte la molécula glicosilada es más fácilmente oxidada, y además estimula por ello, su captación por el macrófago, es inmunogénica, e induce la formación de anticuerpos. Estos complejos antígeno-anticuerpo son fácilmente incorporados por los macrófagos llevando a la formación de células espumosas. (26) (20).

2.5.4 Las rutas para la glicoxidación de proteínas (10).

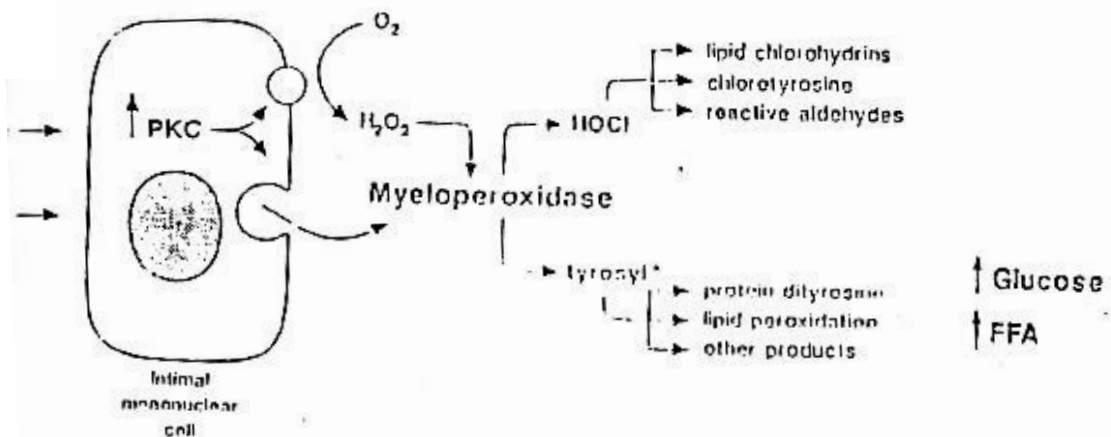
a) La glucosa en su forma de cadena abierta posee grupos aldehído e hidroxilo adyacentes [RC(=O)-CH(OH)-]. El hidroxialdehído está en equilibrio con el alcohol. La oxidación de los enediones produce un azúcar dicarbonilo y especies de oxígeno parcialmente reducidas como superóxido (O_2^-).

Las proteínas glicadas pueden experimentar una serie análoga de reacciones. Los dicarbonilos covalentemente modifican las proteínas y promueven reacciones de enlaces cruzados. Especies oxígeno parcialmente reducidos causa la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

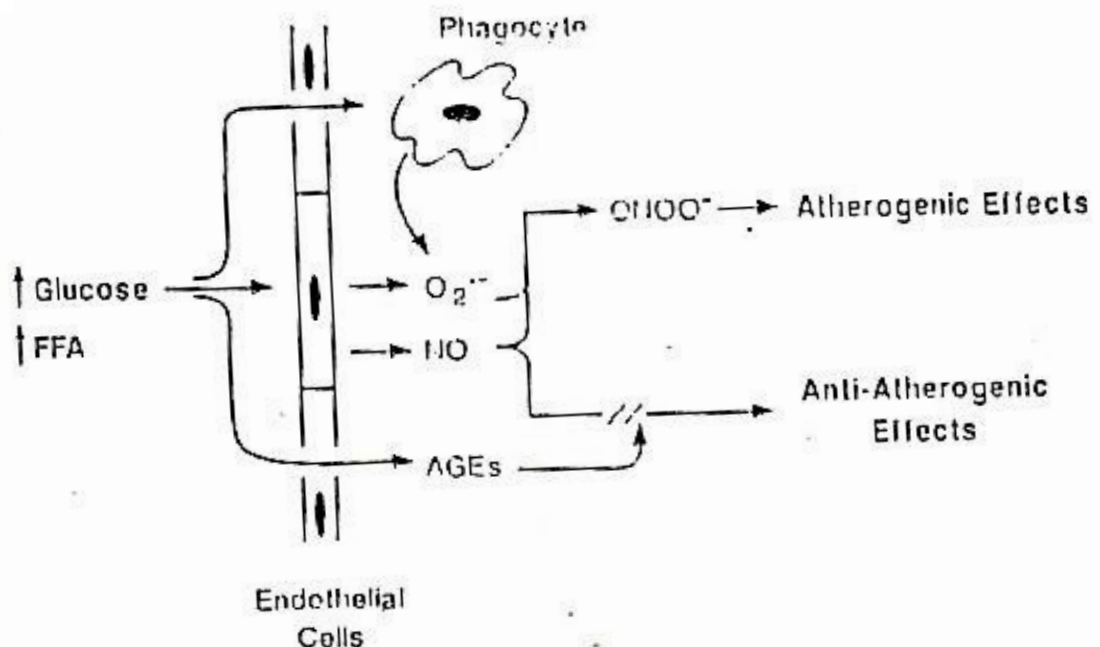


b) La Mieloperoxidasa y Enfermedad Vascular. La ruta de la mieloperoxidasa de fagocitos, es un mecanismo de daño oxidativo del tejido vascular humano en la población en general. La hiperglicemia u otras consecuencias del estado diabético puede estimular esta ruta.

Al favorecer la activación fagocitaria y la secreción de la mieloperoxidasa, la hiperglicemia y los ácidos grasos pueden promover la oxidación de LDL y aterosclerosis.



c) Los roles potenciales de NO en la oxidación de LDL y aterosclerosis. La glucosa y los ácidos grasos libres (FFA) pueden estimular la producción de NO y superóxido (O_2^-) por endotelio y fagocitos. El óxido nítrico (NO) reacciona rápidamente con O_2^- para formar peroxinitrilo (ONOO⁻). El cual puede promover la oxidación de LDL y ejercer otros aspectos proaterogénicos, NO también ejerce efectos antiaterogénicos, incluyendo la inhibición de la agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas.



El buen control de la Diabetes tiene un rol indirecto en la corrección de estas anomalías, al disminuir la hipertrigliceridemia y la glicosilación.

2.5.4 Lipoproteína de alta densidad (HDL)

- Disminuidos - Menor proporción de HDL₂.
- Menor secreción y mayor clearance de Apo A.
- Mayor contenido de Triglicéridos.
- Glicosilación.
- Disminución del transporte reverso del colesterol.

La disminución de HDL se debe a una menor formación de HDL a partir de quilomicrones por menor actividad de lipoprotein lipasa (LPL) y menor síntesis por mayor actividad de la lipasa hepática. Existe también menor secreción de Apo A. La molécula de HDL tiene un mayor contenido de colesterol, triglicérido y puede ser glicosilada, lo cual impide su captación lo que hace que su aclaramiento esté incrementado. Asimismo la transformación de ésteres de colesterol de HDL está disminuida lo que hace que se incremente el colesterol libre en HDL y VLDL, lo cual afecta el transporte reverso del colesterol de los tejidos a la sangre. (36)

La enzima Lipoprotein lipasa es sensible a la insulina y se sabe que se altera en la Diabetes. La dislipidemia vista en muchos pacientes Diabéticos, alta concentración de Triglicéridos y baja concentración de HDL, está asociado con baja actividad de LPL (3, 44).

En animales deficientes de insulina, la actividad LPL puede ser incrementada, atenuando la dislipidemia (44, 49). La deficiencia heterocigota del LPL con pacientes

con Diabetes Tipo 2 puede causar extrema hipertrigliceridemia. Defectos fundamentales en LPL pueden exacerbar la dislipidemia en Diabetes y promover el daño vascular (3, 41).

Las Lipoproteínas ricas en Triglicéridos, especialmente residuales son probablemente aterogénicas. Tales partículas están presentes en las lesiones ateroscleróticas humanas.

La LPL Promueve la Retención de partículas LDL por la matriz subendotelial, quizás por enlace al NH₂-terminal de la Apolipoproteína B, tal retención puede incrementar la posibilidad de modificación de partículas permitiendo la formación de célula espumosa. (44, 58).

Existe una relación inversa entre los niveles de Triglicéridos y HDL debido a que éste último se forma de la degradación de Triglicéridos y LPL.

La Lipoproteína (a) y los niveles séricos están determinados genéticamente existiendo diversos fenotipos siendo los de menor tamaño los asociados a una mayor frecuencia de enfermedad coronaria (51). Se ha concluido que en Diabetes tipo 2 no hay mayor alteración de los niveles séricos de esta Lipoproteína ni en la frecuencia de los diversos fenotipos. (8)

Hay lazos fuertes entre Lipoproteínas y *ateroesclerosis*, estas se evidencian pueden clasificarse de manera epidemiológica, genética, experimental y terapéutica. (38)

- La evidencia epidemiológica confirma que el LDL es un factor de riesgo positivo para la aterosclerosis y el HDL es un factor de riesgo negativo.



También los niveles de Apoproteínas han sido evaluados como indicadores de riesgo coronario.

- La evidencia genética: Los Pacientes Diabéticos con hipercolesterolemia tienen niveles plasmático, elevados de LDL y aterosclerosis coronaria prematura muy severa.

En la hiperlipoproteinemia de tipo 3 la aterosclerosis prematura se acompaña por la presencia en plasma de una Lipoproteína de muy baja densidad anormal y de migración beta. Los VLDL usuales son de migración alfa en la electroforesis. (17, 44). Esta disbeta lipoproteinemia está asociado a mucho de las diversas sustituciones en la Apoproteína E. En estos casos también la ausencia de Apo-CI y Apo - C III en el plasma. (44)

Existen otras modificaciones en las moléculas de Lipoproteína y pueden hacerla potencialmente más aterogénico. Estas modificaciones que incluyen la reacción de residuos de lisina (de las Apoproteínas) con glucosa o malondialdehído; alteran el reconocimiento de las Lipoproteínas por parte de las células. En el caso del malondialdehído, las moléculas LDL son redirigidos (de su catabolismo normal en los receptores LDL en variedad de células) hacia los receptores de los macrófagos. La acumulación de lípidos por los macrófagos es de por si algo aterogénico, además las Lipoproteínas alteradas son captadas por células de la pared arterial (24). También las Lipoproteínas se adhieren a las glicosaminas glicanos del intersticio. (23)

Las reacciones Browning que involucra uniones cruzadas de Apoproteínas

con fibras arteriales. "adduct-mediated" por glucosa - lisina; pueden ocasionar la acumulación de lípidos en las paredes de los vasos sanguíneos. (26)

En los pacientes con Diabetes Tipo 2 los cambios plasmático en la concentración de Lipoproteínas es más consistente.

La síntesis de VLDL está incrementada aún cuando se toma en cuenta la obesidad. Hay una sobreproducción de Triglicéridos, como de la porción Apoproteína B, de la VLDL. Algunos pacientes manifiestan disminución en el metabolismo de VLDL, lo cual quizá está relacionada a la presencia de hipertrigliceridemia. La síntesis de LDL también puede estar incrementada quizás como consecuencia del flujo de VLDL a través del plasma. (15)

En algunos pacientes con Diabetes tipo 2 la glicosilación de la Apoproteína B interfiere en la unión de las LDL con su receptor, retardando su catabolismo en el hígado. El catabolismo de las LDL es tanto menor cuanto mayor es la hiperglicemia. (51)

Se ha propuesto que la hiperinsulinemia puede ocasionar la sobre producción de Triglicéridos. El nivel de insulina serica sobre todos post-sobre carga de glucosa ha sido encontrado como factor independiente de riesgo en el estudio de París y de Helsinki (16, 38). Se ha mencionado que no es la insulina sino, moléculas Insulino similares que normalmente tienen reacción cruzada en los radio inmunoensayos utilizadas para la determinación de insulina, los que estarían implicadas como factores de riesgo coronario (27). Si bien hay evidencia experimental del rol de la hiperinsulinemia en el desarrollo de la aterosclerosis, al contribuir al desarrollo de

placas ateromatosas por incrementar los receptores de LDL y permitir la mayor captación de ésta por el macrófago y la célula muscular lisa, induciendo además la proliferación de esta última. (40)

Más que la resistencia a la insulina como factor aislado, es el conjunto: resistencia insulínica, bajos niveles de HDL e hipertrigliceridemia los asociados al desarrollo de enfermedad coronaria. (40)

Se define como *Riesgo Coronario*, a la susceptibilidad de un individuo de sufrir enfermedad cardiaca coronaria (ECC), por múltiples factores o alteraciones. En la comparación de los factores de riesgo coronario por su grado de importancia se aceptó el siguiente esquema: Hipertensión Arterial > Hipercolesterolemia > Tabaquismo > Diabetes Mellitus > Obesidad. Sólo se logra un mejor conocimiento de la relación entre el riesgo y el colesterol si se toma en cuenta el papel que juegan las Lipoproteína y la Apolipoproteína B encargada de su transporte (21). El National Cholesterol Education Program (NCEP), ha establecido los factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Coronaria (36), entre los que destaca como factor primario importante Diabetes Mellitus.

Los pacientes Diabéticos tiene una frecuencia tres veces mayor de eventos cardiovasculares (30, 46) y la mayor prevalencia de *Enfermedad Coronaria*, más llamativa en la mujer, podría explicarse en parte, por un mayor número de estos factores presentes en el paciente diabético como por ejemplo: tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, etc.

La *Ateroescclerosis* se presenta con mayor frecuencia y a edades más

tempranas en Diabéticos de ambos sexos; asimismo se caracteriza por una mayor extensión y gravedad. En la actualidad la aterosclerosis se ha constituido en la principal causa de morbimortalidad en estos sujetos, cualquiera sea el tipo de Diabetes de tal manera que es imprescindible investigar y tratar precozmente los trastornos de la Lipoproteínas por su reconocido efecto aterogénico (17) y como factores de riesgo coronario.

Por todas estas observaciones, valores aislados de Glucosa, Colesterol, HDL - Colesterol, LDL - C, Triglicéridos, y Apolipoproteína B, no pueden formarse como índices de riesgo individuales, sino, que es necesario conformar un perfil que relacione sus valores como única forma de conocer el estado real de las arterias.

Basándose en estos valores se han propuestos los denominados índices aterógenos, cuando se encuentran por encima de estos valores (a, b y c) y por debajo de estos valores (d) se dirían que son aterogénicos (12). Los valores son los siguientes:

- a) Colesterol Total / HDL-C > 4,3
- b) LDL - C / HDL - C > 3,0
- c) Apo B / HDL - C > 2,1
- d) LDL - C / Apo B < 1,3

MATERIALES Y METODOS:

I. SUJETOS EN ESTUDIO

Con la finalidad de determinar los valores de Glucosa, Colesterol total (CT), HDL-Colesterol (HDL-Col), LDL-Colesterol (LDL-Col), Triglicéridos (TG), y Apolipoproteína B (Apo-B), se ha estudiado a 102 sujetos residentes en la ciudad de Lima.

CRITERIOS DE SELECCION:

En este estudio participaron personas de ambos sexos, entre 35 – 65 años de edad; 39 personas aparentemente sanas (grupo control) y 63 pacientes del Programa de Educación Básica para el Paciente Diabético del Servicio de Endocrinología del Hospital "Arzobispo Loayza", con un diagnóstico de Diabetes tipo 2, de 3 meses a 12 años de enfermedad, tienen un tratamiento a base de dietas, ejercicios e hipoglicemiantes orales.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con signos clínicos de cardiopatía, hipotiroidismo, disfunción renal y hepática, alcoholismo crónico, tabaquismo y aquellos sujetos que hayan sufrido infarto de miocardio, presión arterial mayor de 150/100 mm Hg. Pacientes que recibían Terapia Insulínica e hipolipemiente tres meses antes del estudio.

Se confeccionó una ficha clínica donde se registraron sus datos personales, ocupación, hábitos individuales de consumo de alcohol, tabaco, nivel de actividad

física, día del diagnóstico, tipo de diabetes, tipo de tratamiento, número de familiares afectados, (padres, hermanos, hijos), peso, talla, complicaciones.

En el examen físico se tomó la presión arterial y las medidas de peso y talla, para el cálculo del Índice de la Masa Corporal (IMC).

2. METODOS Y TECNICAS:

Los exámenes de laboratorio consistieron en la determinación de Glucosa Basal, CT, TG, LDL-Col, HDL-Col y Apolipoproteína B.

Los pacientes permanecieron en ayunas por 12 horas, después de lo cual se obtuvo la muestra de sangre de la vena cubital, extrayendo aproximadamente 8 ml, recibiendo en tubos limpios y secos; antes de los 60 minutos se separó el *suero*, mediante centrifugación. La determinación se realizó en el sobrenadante límpido y sin impurezas. El suero se separó en dos tubos, en el primer tubo se determinó de inmediato la concentración de glucosa, CT, TG, HDL-Col, LDL-Col; y el otro se almacenó a -20° C para la determinación de Apolipoproteína B.

MATERIALES Y APARATOS:

3.1 EQUIPO DE LABORATORIO

- Centrifuga de 3,500 r.p.m.
- Espectrofotometro "Spectronic 20 D"
Milton Roy Coleman.
- Instrumento autoanalizador Hitachi.
- Baño María "Memmert" a 37° C.

- Refrigeradora de 2 - 10° C.
- Reloj de laboratorio (Timer).



3.2 MATERIALES DE LABORATORIO

- Agujas descartables # 20.
- Tubos de ensayo 10 x 75 mm.
- Pipetas calibradas.
- Pipetas automáticas.

3.3 REACTIVOS

3.3.1 PARA LA DETERMINACION DE GLUCOSA:

Método Enzimático Glucosa Oxidasa (Glucosa - Merck)

- Standard: Solución de glucosa 100 mg/dl
- Reactivo:
- Tampón fosfato, PH 7,3
- Fenol.
- 4 Aminoantipirina
- Glucosa Oxidasa
- Peroxidasa.

La solución reactiva esta lista para su uso.

3.3.2 PARA LA DETERMINACION DE COLESTEROL:

Método Enzimático Colesterol Oxidasa-Peroxidasa (Colesterol Valtek)

- Standard: Colesterol en solución acuosa estabilizada 200 mg/dl.

- Reactivo (composición).
- Buffer fosfato.
- Colesterol Hidrolasa.
- Colesterol Oxidasa.
- Peroxidasa.
- 4 - Aminoantipirina.
- Ácido P - Hidroxibenzoico.
- Ácida sódica.
- Estabilizantes y preservantes no reactivos.

3.3.3 PARA DETERMINACION DEL HDL-Colesterol:

Método Enzimático: Reactivo precipitante (HDL-Col Valtek)

- Acido fosfotúngstico.
- Cloruro de magnesio.

3.3.4 PARA LA DETERMINACION DE LDL- Colesterol:

Se utilizó la fórmula de Friedewald.

3.3.5 PARA LA DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS:

Método Enzimático: (Triglicéridos Valtek)

- Standard: Glicerol en solución estabilizada equivalente a 200 mg/dl de triglicéridos.
- Reactivo: Para reconstituir: Reactivo enzimático: Lipasa, glicerokinasa, glicerol fosfato oxidasa, (GPO) peroxidasa (POD) Adenosina trifosfato y 4 aminofenosina.

3.3.6 PARA LA DETERMINACION DE APOPROTEINA B

Test Método Inmunoturbidimétrico (Apoproteína B-Randox)

- Standard: 24 mg/dl.
- Reactivos: Componentes concentraciones en la prueba.

R.1 Tampón

Polietilenglicol	máximo 4%
Tampón Tris/HCl	17 m mol/l
Cloruro sódico	125 m mol/l

R.2 Reactivo Anticuerpo

Anti - apo B - humana

R.3 Estándard (Lote específico).

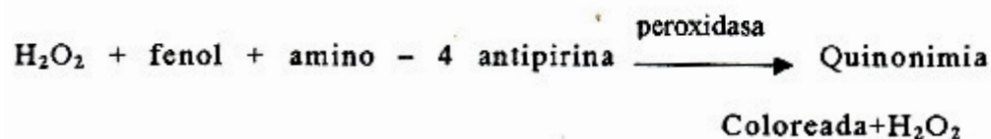
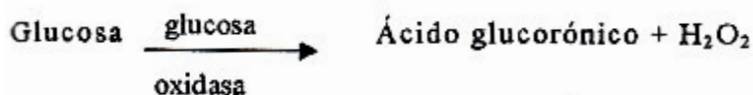
3.4 METODOS

3.4.1 DETERMINACION DE GLUCOSA BASAL

Método Enzimático Glucosa Oxidasa.

Fundamento:

La glucosa es oxidada por la enzima glucosa oxidasa. El agua oxigenada generada en la oxidación produce la copulación oxidativa del fenol, 4-aminoantipirina, mediante la reacción catalizada por la peroxidasa:



La intensidad de la coloración a 500 nm es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

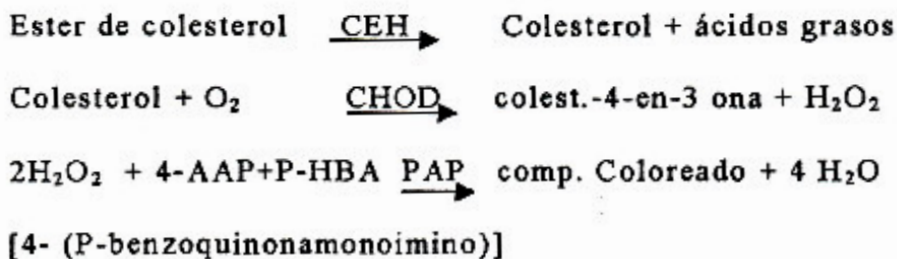
Valores normales de Glucosa Basal: 70 – 110 mg / dl.

3.4.2 DETERMINACION DE COLESTEROL TOTAL

Método Enzimático Para la determinación de colesterol total en suero.

Fundamentos del Método

El colesterol se determina por acción de las enzimas colesterol ester hidrolasa y colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciendo Peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.



VALORES NORMALES DE COLESTEROL TOTAL

Bajo Riesgo: Menor de 200 mg/dl.

Riesgo Moderado: De 200 – 239 mg/dl.

Riesgo Elevado: Mayor de 239 mg/dl.

3.4.3 DETERMINACION DE HDL COLESTEROL

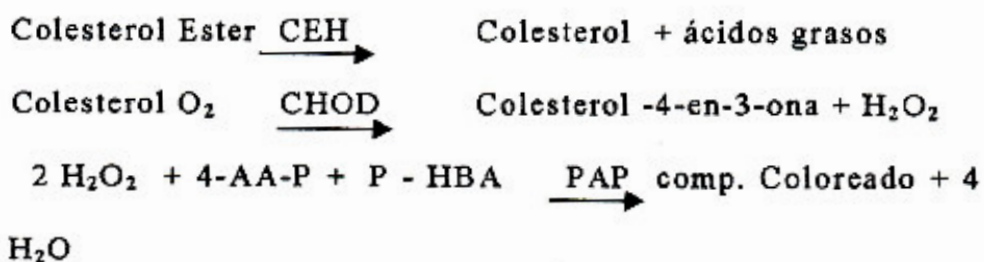
Método Enzimático, Reactivo complementario al Colesterol

CHOD - PAP; para la determinación de HDL-Col en suero:

FUNDAMENTO:

El HDL-Col es obtenido precipitando selectivamente las lipoproteínas LDL y VLDL, quedando el primero en solución.

El HDL-Col en solución se determina por acción de las enzimas Colesterol Ester hidrolasa y Colesterol Oxidasa. La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciendo peróxido de hidrógeno, el cual en la presencia de la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.



VALORES NORMALES:

	Bajo Riesgo	Rango Normal	Alto Riesgo
Hombres	> 65 mg/dl	35-65 mg/dl	< 35 mg/dl
Mujeres	> 65 mg/dl	35-65 mg/dl	< 37 mg/dl

3.4.4 DETERMINACION DEL LDL - COLESTEROL

Una vez obtenidas las concentraciones séricas de CT, TG y HDL-Col, se puede calcular el valor del LDL-Col de acuerdo a la fórmula de Friedewald.

$$\text{LDL-Col} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL-Col} + \text{Tg}/5).$$

La fórmula para el cálculo del LDL-Col es válida sólo en muestras con concentraciones de Triglicéridos inferior a 1000 mg/dl.

VALORES NORMALES:

Deseable	Menor de 130 mg/dl
Riesgo potencial	130 a 159 mg/dl
Alto Riesgo	Mayor o igual a 160 mg/dl

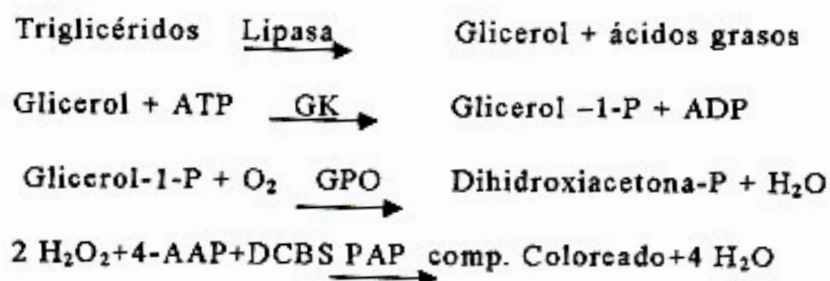
3.4.5 DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS

Método Enzimático Para La Determinación de Triglicéridos en Suero.

FUNDAMENTO DEL METODO

Los triglicéridos son hidrolizados por una lipasa específica liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima glicerokinasa y posteriormente, el glicerol 1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la enzima glicerol fosfato oxidasa, generándose peróxido de hidrógeno. Posteriormente en una reacción de tipo Trinder, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminoantipirina y el ácido 3,5 Diclوروبencensulfónico para producir

por medio de la enzima peroxidasa un compuesto coloreado en cantidad proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra midiéndose la absorvancia a 520 nm.



VALORES NORMALES:

De 25 a 160 mg/dl.

3.4.6 DETERMINACION DE APOLIPOPROTEINA B

Método Inmunoturbidimétrico para la determinación cuantitativa de Apolipoproteína B en suero.

FUNDAMENTO

Este método se basa en la reacción de una muestra que contiene apo B humana con un anticuerpo específico para formar un complejo insoluble, el cual se puede medir turbidimétricamente a 340 nm (la concentración de apo B puede determinarse a partir de una curva standard).

PROCEDIMIENTO

Se recomienda que todos los reactivos y muestras alcancen la



temperatura ambiente antes de usar.

Se deberá preparar una curva estándar para cada análisis. Para las disoluciones del calibrador recomendadas ver instrucciones específicas del lote.

A medida que el operador se familiarice con el procedimiento experimental, se puede realizar el análisis varias veces sin calibración, siempre que se utilicen los mismos lotes de reactivo, espectrofotómetro, y condiciones de análisis.

Instrumento Analizador Hitachi 717.

Temperatura: 25 / 30 / 37 ° C

Programa 2 parámetros clínicos:

Prueba	(APO B)
Código de ensayo (2 puntos)	2-24-50
Volumen de la muestra (ul)	2-1
R1 volumen (ul)	250-50-0
R2 volumen (ul)	50-20-0
Longitud de onda	340 nm
Método de calibración	3-1-5
Estándar. 1 conc-pos	0-1
Estándar. 2 conc-pos	ASS VAL - 2
Estándar. 3 conc-pos	ASS VAL - 3
Estándar. 4 conc-pos	ASS VAL - 4
Estándar. 5 conc-pos	ASS VAL - 5
Estándar. 6 conc-pos	00

Límite Estandar	200
Límite duplicado	500
Límite sensible	2500
Límite ABS (INC/DEC)	0 -Incremento
Límite prozona	32000 - Superior
Evaluación esperada	----
Evaluación de Riesgo	----
Factor del Instrumento	1.0

---- datos ingresados por el operador.

NOTA :

ASS - VAL igual a ASSAY-VALUE, es decir valor del ensayo (2-3-4-5).

VALORES NORMALES:

30 - 98 mg/dl

RECOMENDACIONES

a)-CALIBRACION

Se recomienda utilizar para la calibración el calibrador Apolipoproteína Randox (su valor es lote específico), el cual es suministrado con el Kit. Se recomienda recalibrar para cada serie de muestras a analizar.

La concentración de Apolipoproteína B se determinó usando una referencia estándar WHO/FCC.

b)- CONTROL DE CALIDAD

Para un control de exactitud y reproducibilidad: recomendamos control de proteína específica bajo P.S. (proteína soluble) 1657 y elevada P.S. 1658.

Los sueros de control se deberán ensayar de la misma manera que la muestra. Los controles comerciales de niveles bajos, normal y elevado, se recomienda para el control de calidad diario. Se deberá ensayar un control (bajo, normal o elevado), después de cada 10 muestras. Los valores obtenidos para estos controles deberán estar entre límites específicos. Si los valores estuvieran fuera de los rangos y la repetición del ensayo da los mismos resultados, excluyendo error técnico, seguir los siguientes pasos:

1. Comprobar la longitud de onda establecida del origen de luz
2. Comprobar la limpieza de los materiales.
3. Comprobar el agua, contaminantes.
4. Comprobar la temperatura de reacción.
5. Comprobar la fecha de caducidad de los componentes.

c)- PRECAUCIONES

1. Únicamente para diagnóstico in vitro.
2. El reactivo 2 contiene azida sódica. Evitar su ingestión o el contacto con la piel o mucosa. En caso de contacto con la piel, lavar inmediatamente el área afectada con agua para evitar la formación de estas azidas. Las superficies metálicas que hallan sido puestas en contacto con la azida sódica deben ser lavadas con hidróxido sódico al 10 %.
3. Advertencias: los calibradores Apo B se preparan a partir de suero humano. Todo los donantes dieron resultado negativo para el antígeno de Virus de Hepatitis B; anticuerpos HCB y HIV. Sin embargo estos controles deben ser tratados con las mismas precauciones que las muestras de pacientes.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico, se hicieron los cálculos de promedios y desviación estándar ($X \pm D.S.$), se utilizó la Prueba de Chi-Cuadrado y Correlación de Pearson, considerándose valor significativo un $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

Los datos que se presentan a continuación se han obtenido del estudio hecho en 102 personas de los cuales 63 fueron pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y 39 fueron personas clínicamente sanas que correspondieron al grupo control, cuyas edades estaban comprendidas entre los 35 y 65 años de edad.

A todos ellos se les realizó el análisis sérico de Glucosa basal, Colesterol total, HDL-Col, LDL-Col, Triglicéridos y Apo-B.

El rango de valores de Glucosa basal, LDL-Col y Apo-B oscila entre:

Glucosa: 70.75 - 462.50 mg/dl

LDL-Col: 67.60 - 237.38 mg/dl

APO-B: 62.00 - 216.20 mg/dl

En las Tablas N° 1 y el Gráfico N° 1 se consignan los resultados de las variables estudiadas según sexo, edad, peso, talla, IMC expresados en forma de media aritmética (media), desviación estándar (D.S.), error estándar (E.E.), Coeficiente de Variación (C.V.) y Grado de Significancia.

Las diferencias son significativas entre las medias de edad entre

pacientes diabéticos y normales (55.36 y 45.38 mg/dl respectivamente, con $p < 0.001$). La media de los IMC de los diabéticos y normales tienen significancia estadística (27.6 y 25.6 respectivamente, con $p < 0.05$).

En las Tablas N° 2 y los Gráficos N° 2 , N° 3 y N° 4 se observaron los datos estadísticos provenientes del análisis de las variables de Glucosa, Colesterol total, HDL-Col, LDL-Col, Triglicéridos y Apolipoproteína B. Existen diferencias significativas entre diabéticos y normales en las medias de Apo-B (110.28 y 84.93 mg/dl respectivamente, con $p < 0.001$) y de Glucosa (164.65 y 96.43 mg/dl respectivamente, con $p < 0.001$).

En las Tablas N° 3 y los Gráficos N° 5 , N° 6 y N° 7 se indican los índices aterogénicos de diabéticos y sujetos normales, que son estadísticamente significativas las diferencias entre las medias de Apo-B/HDL-Col (3.19 y 2.30 respectivamente, con $p < 0.001$) y LDL-Col/Apo-B (1.19 y 1.43 respectivamente, con $p < 0.001$).

En la Tabla N° 4 y los Gráficos N° 8 y N° 9 apreciamos la prueba de Chi-cuadrado, aplicada a los datos de Colesterol total, HDL-Col, LDL-Col, Triglicéridos en las cuales los sujetos observados no presentan asociación significativa entre la condición de normales/pacientes y los rangos de cada variable, es decir cada una de estas variables es independiente de aquella condición. En cambio la

prueba de Chi-cuadrado(ver Gráfico N° 10), aplicado a Apolipoproteína B si presentan Asociación significativa entre diabéticos y sujetos normales ($p < 0.001$).

Asimismo al aplicar dicha prueba a los índices de CT/HDL-Col, LDL-Col/HDL-Col presentan independencia con respecto a la diabetes.

En cambio los índices Apo-B/HDL-Col y LDL-Col/Apo-B si presenta una asociación significativa entre los diabéticos y los sujetos normales ($p < 0.01$ y $p < 0.01$ respectivamente). Ver Gráficos N° 11 , N° 12 y N° 13.

En la Tabla N° 5 podemos apreciar la correlación de las variables Glucosa, LDL-Col y Apo-B.

Adicionalmente que los niveles de Apolipoproteína B correlaciona mejor con la Glucosa basal cuando son evaluados en mujeres diabéticas.



TABLA Nº 1

VALORES PROMEDIO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS DE SUJETOS
DIABÉTICOS Y NORMALES

	EDAD	PESO	TALLA	IMC
DIABÉTICOS (N=63)				
MEDIA	55.365	68.178	1.570	27.567
DS	8.916	12.959	0.075	4.644
ES	1.123	1.633	0.009	0.585
CV	16.104	19.007	4.757	16.846
NORMALES (N=39)				
MEDIA	45.385	64.278	1.577	25.626
DS	9.716	11.619	0.089	3.817
ES	1.556	1.860	0.014	0.611
CV	21.408	18.076	5.649	14.895
p	< 0.001	n.s.	n.s.	< 0.05

Son significativas las diferencias entre las medias de edad e IMC.

TABLA N° 2

PERFIL LIPIDICO EN SUJETOS DIABETICOS Y NORMALES

	Glucosa	CT	HDL-Col	LDL-Col	TG	Apo-B	CT/HDL-Col	LDL-Col/HDL-Col	Apo-B/HDL-Col	LDL-Col/Apo-B
DIABETICOS (N=63)										
MEDIA	164.66	195.03	37.02	125.30	178.35	110.28	5.57	3.60	3.19	1.19
DS	96.44	27.81	9.32	31.46	117.90	29.61	1.50	1.29	1.29	0.36
ES	12.15	3.50	1.17	3.96	14.85	3.73	0.19	0.16	0.16	0.05
CV	58.57	14.26	25.17	25.11	66.11	26.85	26.89	35.73	40.41	30.14
NORMALES (N=39)										
MEDIA	90.24	185.42	38.23	119.22	147.85	84.93	5.02	3.24	2.30	1.43
DS	15.78	26.09	7.58	23.64	81.12	13.78	1.16	0.95	0.57	0.33
ES	2.53	4.18	1.21	3.79	12.99	2.20	0.19	0.15	0.09	0.05
CV	17.48	14.07	19.83	19.83	54.87	16.22	23.20	29.26	24.68	23.29
p	<0.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0.001	n.s.	n.s.	<0.001	<0.001

Aquí son significativas las diferencias entre las medias de Glucosa, Apo-B, Apo-B/HDL-Col, LDL-Col/Apo-B.

TABLA N° 3

COMPARACION DE MEDIAS DE DIABETICAS Y NORMALES

	CT	HDL-Col	LDL-Col	TG	Apo-B	CT/LDL-Col	CT/HDL-Col	LDL-Col/ HDL-Col	APO-B/ HDL-Col	LDL-Col/ Apo-B	TG/Apo-B
DIABETICOS MUJERES (N=48)											
MEDIA	196,49	37,91	125,50	186,35	111,84	1,61	5,48	3,52	3,16	1,19	1,70
DS	25,54	9,51	30,38	130,56	32,08	0,24	1,47	1,20	1,34	0,37	1,04
ES	3,69	1,37	4,39	18,84	4,63	0,04	0,21	0,17	0,19	0,05	0,15
CV	13,00	25,09	24,21	70,06	28,69	15,07	26,75	34,12	42,52	31,35	60,97
NORMALES MUJERES (N=28)											
MEDIA	186,90	39,43	120,78	143,87	81,88	1,57	4,93	3,21	2,15	1,50	1,73
DS	26,53	8,24	22,96	78,04	11,61	0,18	1,23	1,00	0,45	0,34	0,84
ES	5,01	1,56	4,34	14,75	2,19	0,03	0,23	0,19	0,08	0,06	0,16
CV	14,20	20,90	19,01	54,24	14,17	11,74	24,87	31,14	20,86	22,61	48,72
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,01	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,01	< 0,01	n.s.

En este caso, sólo las mujeres presentan diferencias significativas con respecto a Apo-B, Apo-B/HDL-Col, LDL-Col/Apo-B entre normales y diabéticas.

TABLA N° 4

CONCENTRACION SERICA PARA CADA VARIABLE BIOQUIMICA EN SUJETOS DIABETICOS Y NORMALES

	DIABETICOS (N = 63)		NORMALES (N = 39)		TOTAL (102)	
	N	%	N	%	N	%
COLESTEROL < 200 mg/dl	40	63.49	31	79.49	71	69.61
COLESTEROL 200-239 mg/dl	19	30.16	4	10.26	23	22.55
COLESTEROL > 240 mg/dl	4	6.35	4	10.26	8	7.84
$X^2 = 5.586, p = 0.061, n.s.$						
HDL-colesterol ≤ 35 mg/dl	29	46.03	12	30.77	41	40.20
HDL-colesterol > 35 mg/dl	34	53.97	27	69.23	61	59.8
$X^2 = 2.334, p = 0.127, n.s.$						
LDL-colesterol ≤ 130 mg/dl	41	65.08	32	82.05	73	71.57
LDL-colesterol 130-160 mg/dl	14	22.2	4	10.26	18	17.65
LDL-colesterol > 160 mg/dl	8	12.70	3	7.69	11	10.78
$X^2 = 3.484, p = 0.175, n.s.$						
TRIGLICERIDOS 25-160 mg/dl	36	57.15	25	64.10	61	59.80
TRIGLICERIDOS > 160 mg/dl	27	44.86	14	35.90	41	40.20
$X^2 = 0.239, p = 0.625, n.s.$						
APOPROTEINA-B 30-98	19	30.2	30	76.92	49	48.04
APOPROTEINA-B > 98	44	69.84	9	23.08	53	51.96
$X^2 = 21.09, p = 4.33694E-06 < 0.001$						
CT/HDL-col < 4.3	13	20.63	12	30.77	25	24.51
CT/HDL-col > 4.3	50	79.37	27	69.23	77	75.49
$X^2 = 0.845, p = 0.358, N.S.$						
LDL-col/HDL-col > 3	41	65.08	19	51.28	60	58.82
LDL-col/HDL-col ≤ 3	22	34.92	20	48.72	42	41.18
$X^2 = 2.030, p = 0.154, N.S.$						
APO-B/HDL-col > 2.1	56	88.89	25	64.10	81	79.41
APO-B/HDL-col ≤ 2.1	7	11.11	14	35.90	21	20.59
$X^2 = 7.599, p = 0.006 < 0.01$						
LDL-col/APO-B < 1.3	39	61.90	12	30.77	51	50.00
LDL-col/APO-B ≥ 1.3	24	38.10	27	69.23	51	50.00
$X^2 = 8.137, p = 0.004 < 0.01$						

TABLA Nº 5

**COEFICIENTE DE CORRELACION PARA LOS DATOS DE
GLUCOSA VS LDL-Col, GLUCOSA VS Apo-B, LDL-Col VS Apo-B**

Normales y pacientes (n=102)		
	LDL-Col	Apo-B
GLUCOSA	r=0.01098 P=0.913	r=0.57876 P < 0.001
LDL-Col		r=0.22405 P=0.024
Diabéticos (n=63)		
	LDL-Col	Apo-B
GLUCOSA	r=-0.03733 P=0.771	r=0.49954 P = 0.001
LDL-Col		r=0.22258 P=0.080
Normales (n=39)		
	LDL-Col	Apo-B
GLUCOSA	r=0.08329 P=0.614	r=0.28911 P=0.074
LDL-Col		r= 0.11351 P=0.491
Diabéticos (n=15)		
	LDL-Col	Apo-B
GLUCOSA	r = -0.06489 P = 0.818	r = 0.40733 P = 0.132
LDL-Col		r = 0.50190 P = 0.057
Diabéticas (n = 48)		
	LDL-Col	Apo-B
GLUCOSA	r = -0.03305 P = 0.824	r = 0.50691 P = 0.001
LDL-Col		r = 0.17047 P = 0.247

GRAFICO N° 1

COMPARACION DE MEDIAS DE ALGUNOS PARAMETROS FISIOLOGICOS ENTRE DIABETICOS Y NORMALES

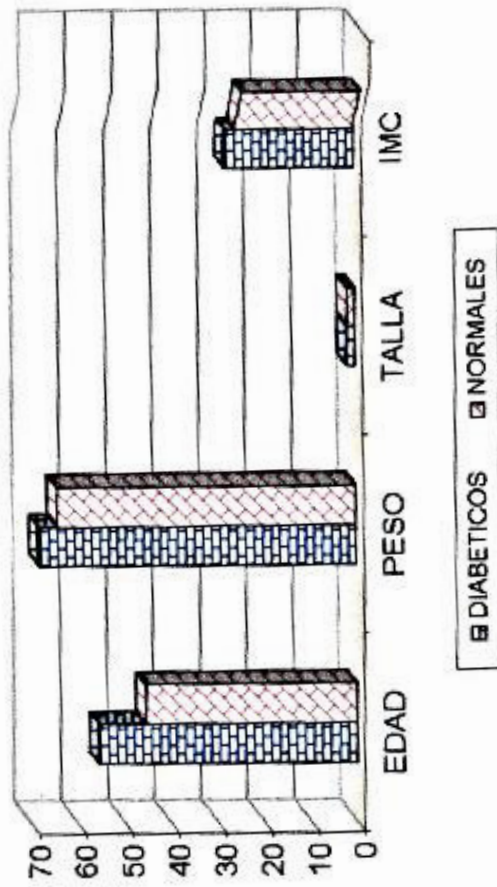


GRAFICO N° 2

NIVELES MEDIOS DE PARAMETROS BIOQUIMICOS EN DIABETICOS Y NORMALES

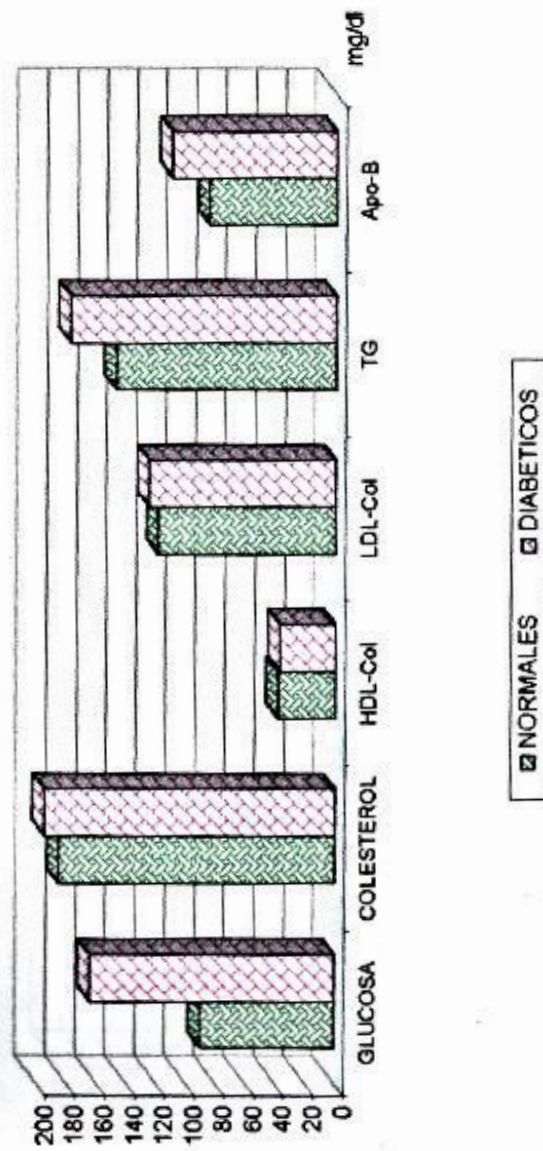


GRAFICO Nº 3

NIVELES MEDIOS DE PARAMETROS BIOQUIMICOS EN MUJERES

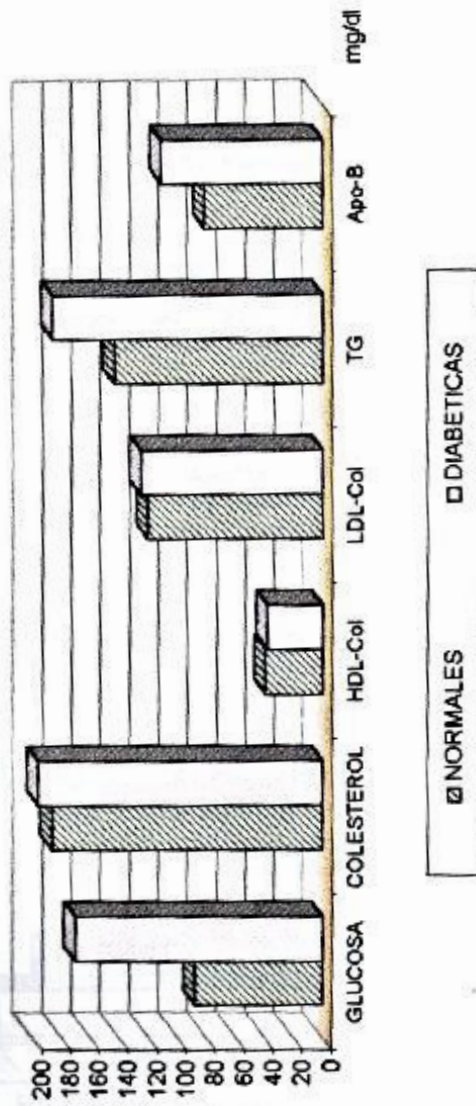




GRAFICO N° 4

NIVELES MEDIOS DE PARAMETROS BIOQUIMICOS EN SUJETOS DIABETICOS

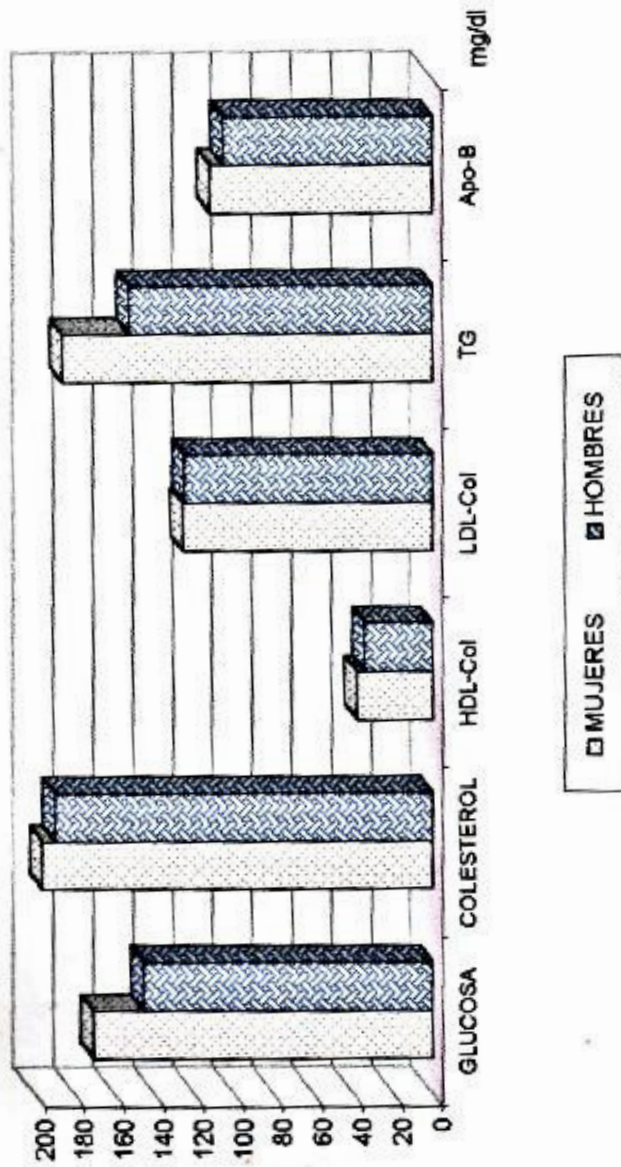


GRAFICO N° 5

NIVELES COMPARATIVOS DE INDICES ATEROGENICOS EN DIABETICOS Y NORMALES

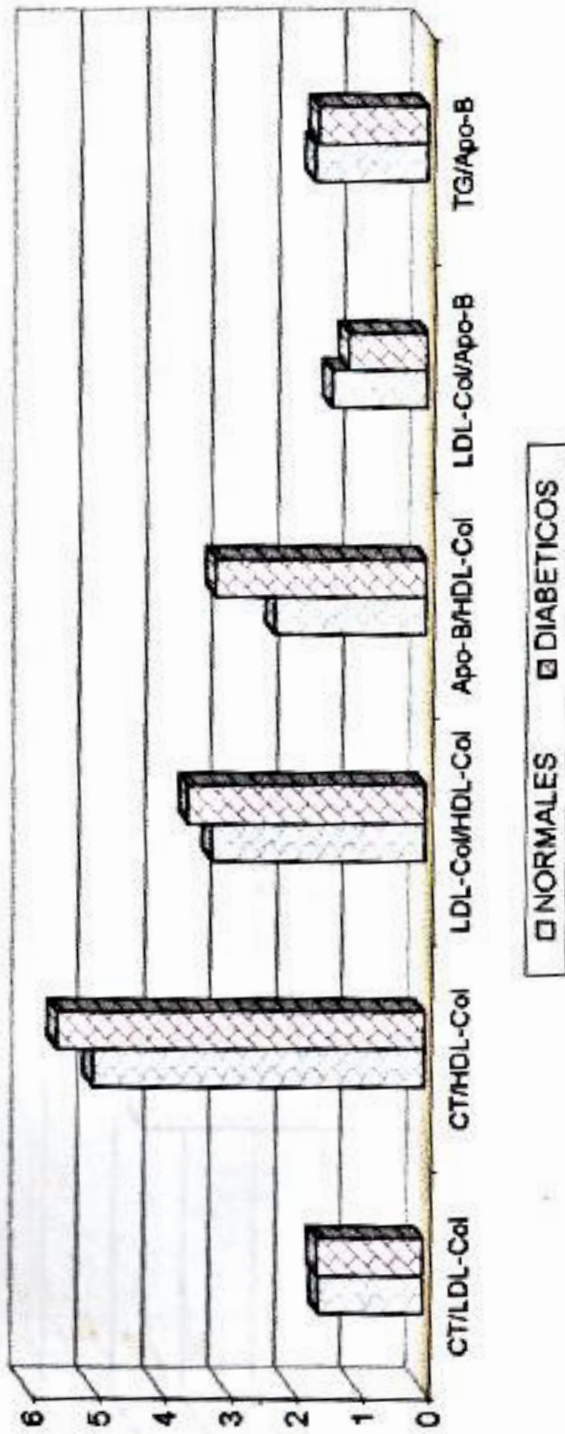


GRAFICO N° 6

NIVELES MEDIOS COMPARATIVOS DE INDICES ATEROGENICOS EN MUJERES

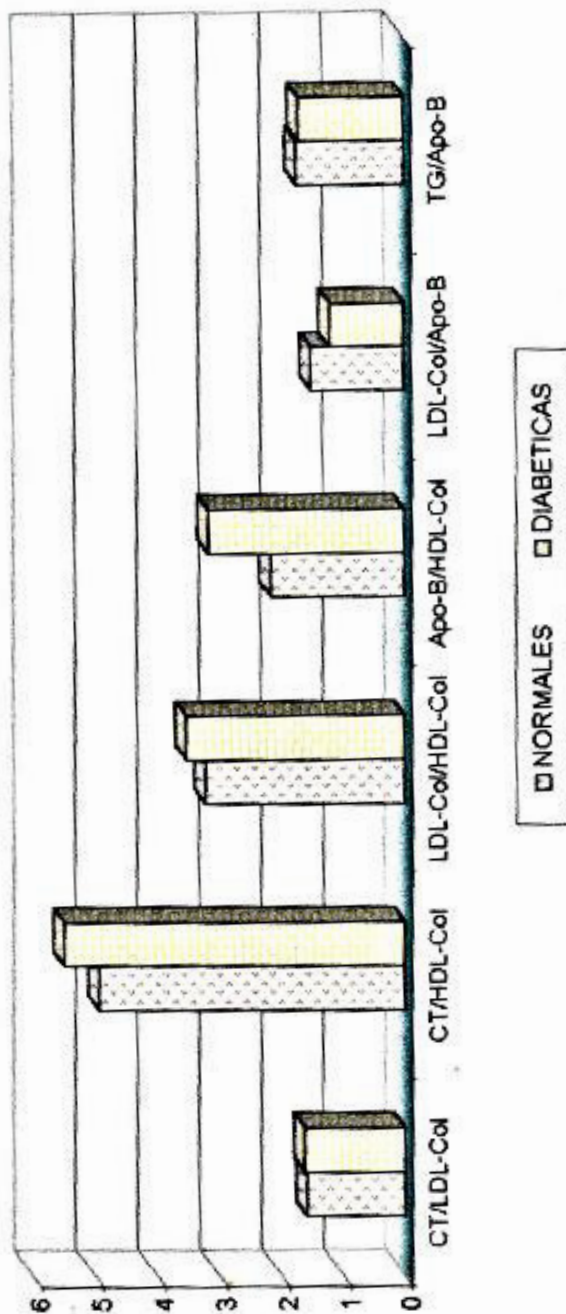


GRAFICO Nº 7
NIVELES MEDIOS DE INDICES ATEROGENICOS EN
SUJETOS DIABETICOS

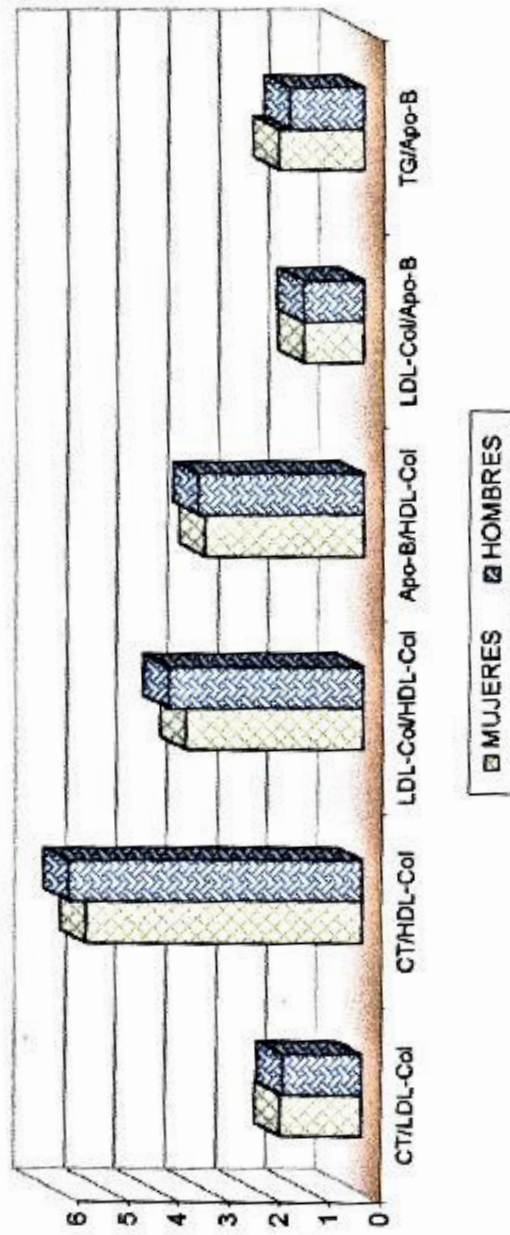


GRAFICO N° 8

FRECUENCIAS OBSERVADAS TOTALES DE HDL-CoI EN
DIABETICOS Y NORMALES

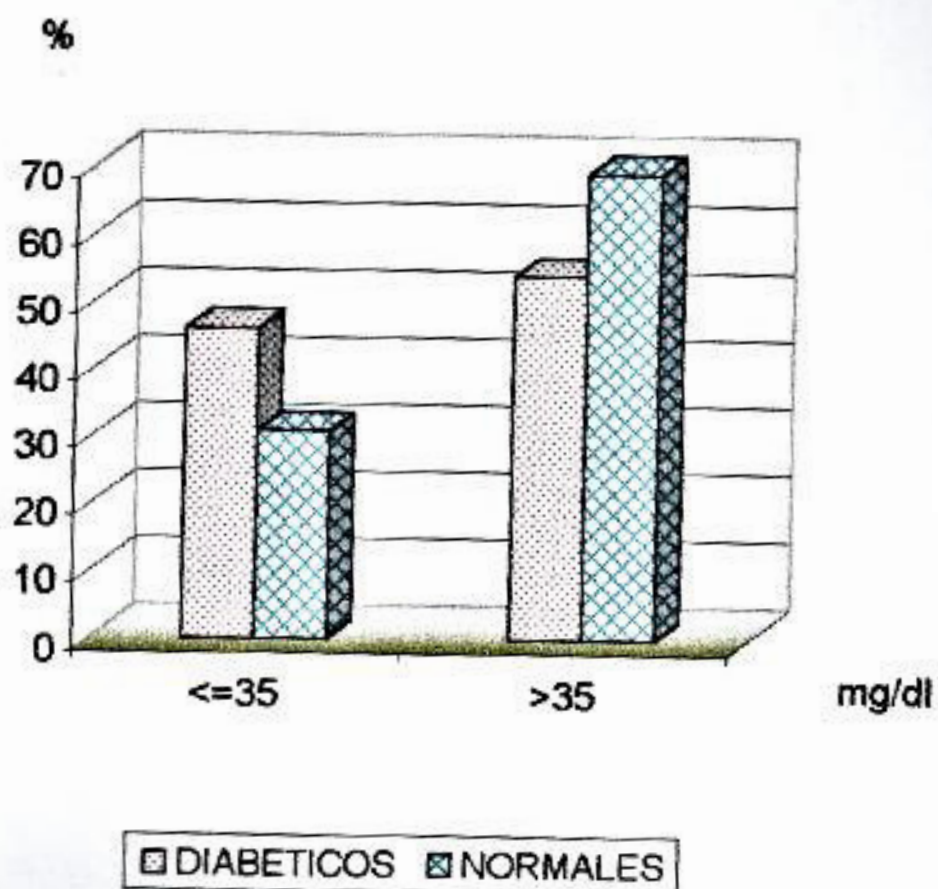


GRAFICO N° 9

FRECUENCIAS OBSERVADAS TOTALES DE LDL-CoI EN DIABETICOS Y NORMALES

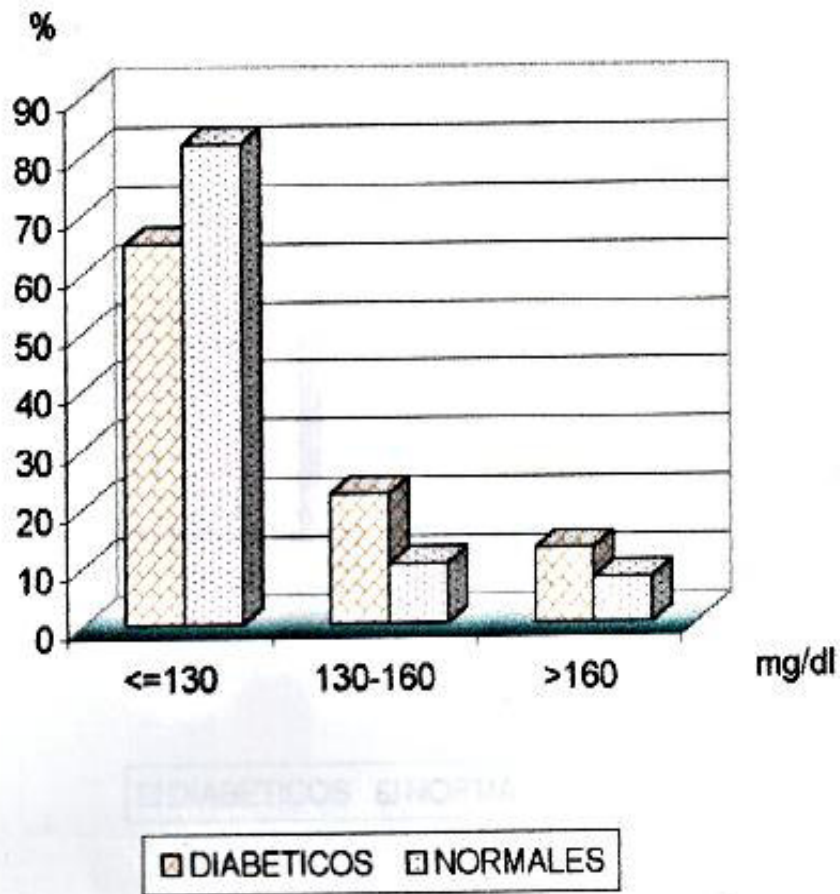


GRAFICO N° 10

FRECUENCIAS OBSERVADAS TOTALES DE Apo-B EN DIABETICOS Y NORMALES

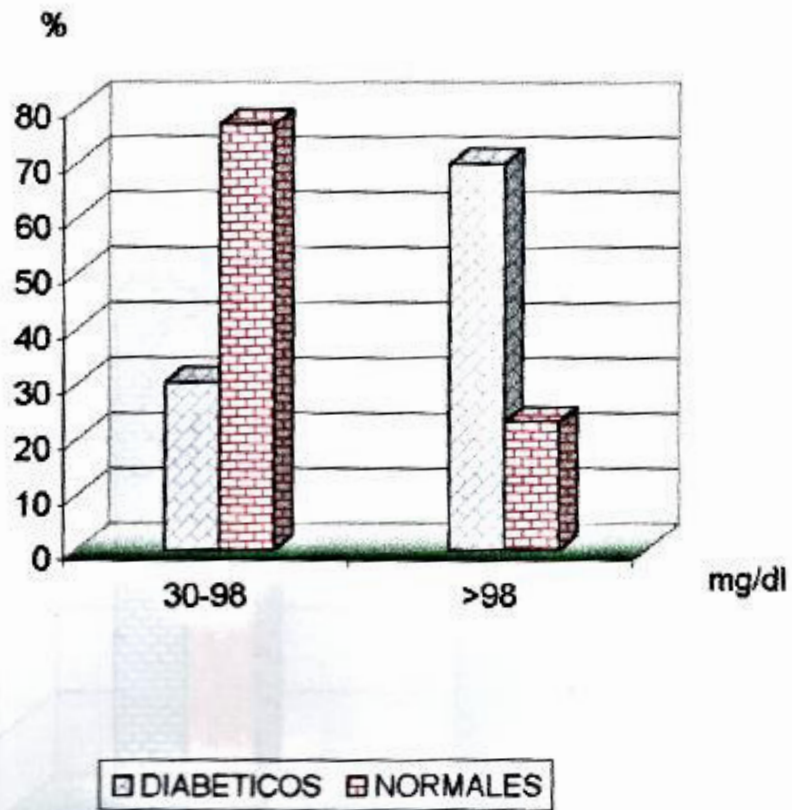


GRAFICO N° 11

FRECUENCIAS OBSERVADAS TOTALES
DEL INDICE DE LDL-COL/APO-B EN DIABETICOS Y
NORMALES

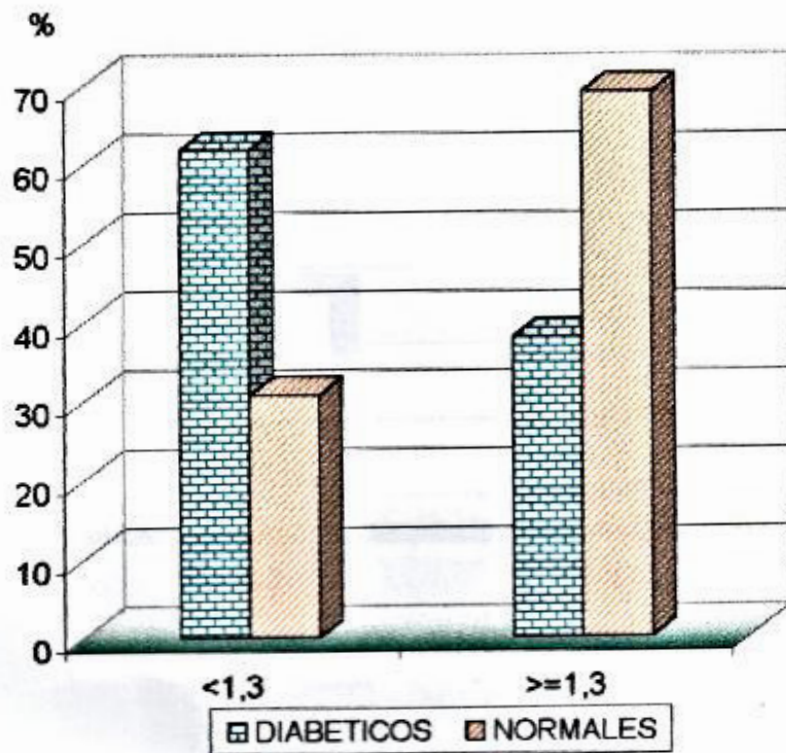


GRAFICO N° 12

FRECUENCIAS OBSERVADAS TOTALES DEL INDICE DE CT/HDL-COL EN DIABETICOS Y NORMALES

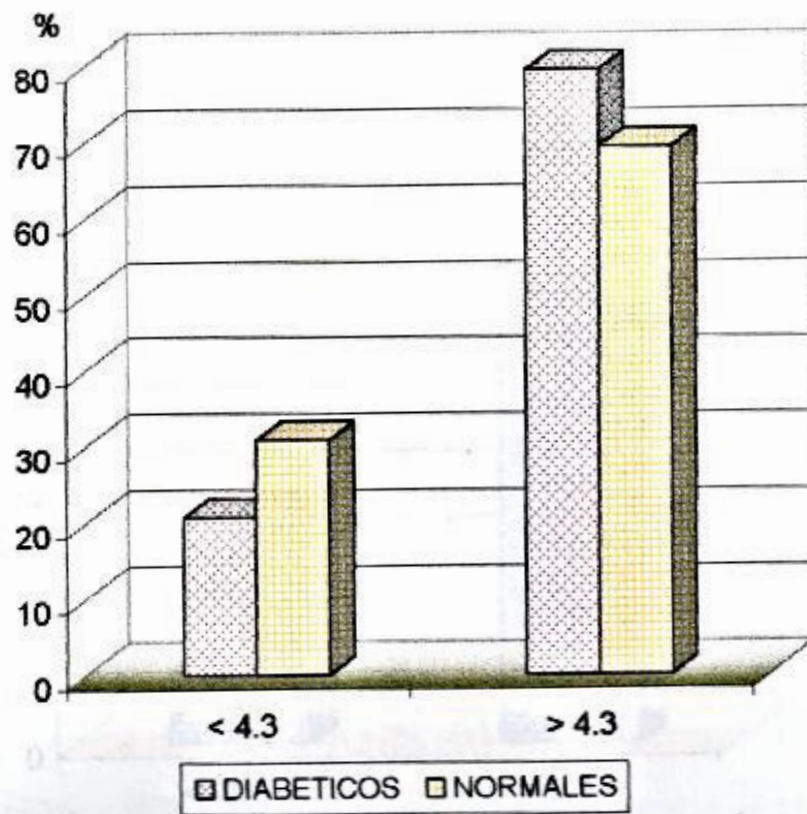
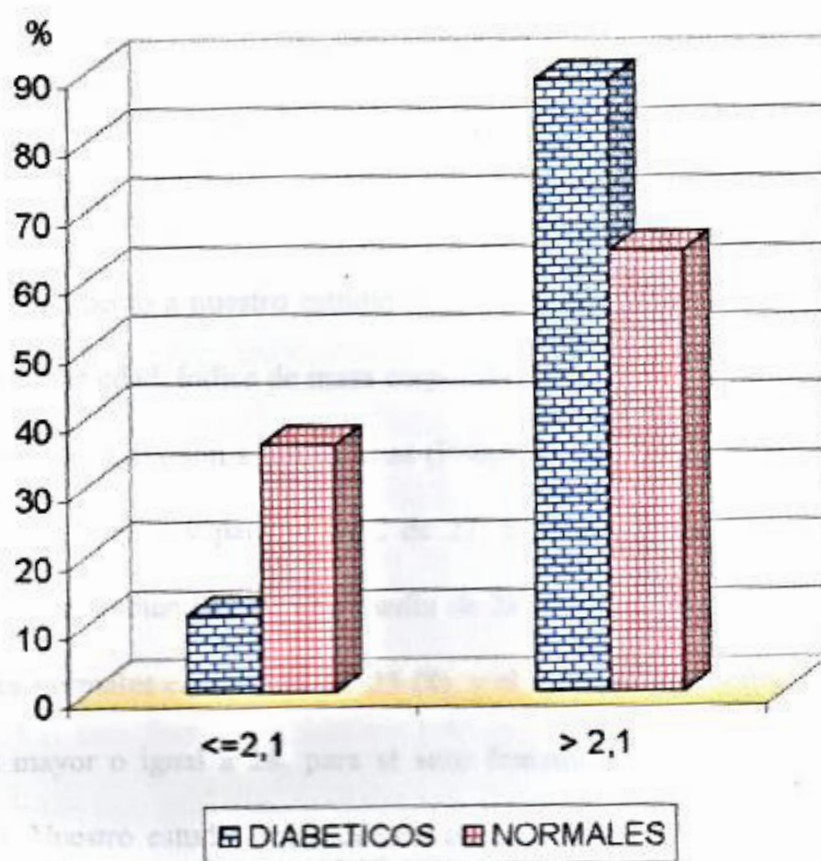


GRAFICO N° 13

FRECUENCIAS OBSERVADAS TOTALES DEL INDICE DE Apo-B/HDL-CoI EN DIABETICOS Y NORMALES





V. DISCUSION

La enfermedad vascular acelerada en la Diabetes mellitus, es posiblemente el resultado de interacciones complejas, entre, desarreglos tales como hiperglicemia, mutaciones en genes controladores del metabolismo lipídico y mecanismos de defensa, antioxidante (10). La teoría sugiere la oxidación de la Apolipoproteína B y de las Lipoproteínas especialmente LDL, en el espacio subendotelial, siendo las LDL, el principal factor de riesgo coronario (36). Actualmente la Apolipoproteína B en diversos estudios realizados fue el indicador que más frecuentemente estuvo elevado en manifestaciones clínicas en Diabetes Tipo 2, asociado con aterosclerosis (49).

Con respecto a nuestro estudio se observa en la Tabla N° 1 que las medias para las variables de edad, índice de masa corporal (IMC), entre los pacientes diabéticos y los individuos normales son significativas ($P < 0,001$) obteniéndose una media para la variable edad de 55 años y para el IMC de 27. Siendo significativa ($P < 0,05$) en las pacientes diabéticas, obteniéndose una media de 28. Al respecto la bibliografía señala que los valores normales están entre 21-25 (8), y el valor indicativo para una obesidad moderada, es mayor o igual a 28, para el sexo femenino y mayor a 30 para el sexo masculino (8). Nuestro estudio coincide con estos valores debido a que baja el nivel estrogénico en las mujeres postmenopáusicas (13), elevando el IMC. También se señala la relación que existe entre la obesidad y la Diabetes, observándose en el presente estudio: obesidad leve, pudiendo explicarse por los cambios alimenticios, el ejercicio, etc, a la cual están sometidos los pacientes diabéticos, quienes asisten al programa de Evaluación Básica para el paciente diabético. Con respecto a la variable

edad se dice que en la Diabetes Mellitus se incrementa, a medida que progresa la edad, especialmente a partir de los 30 años (52 (33)).

En la misma Tabla con respecto a la concentración de glucosa se observa una significancia ($P < 0,001$) entre pacientes diabéticos y los individuos aparentemente sanos, obteniéndose una media de 164,65 mg/dl y de 90,23 mg/dl respectivamente. Los valores observados para pacientes diabéticos están "controlados", por que asisten al Programa de Evaluación Básica para el paciente diabético.

Con respecto a la Tabla N° 2, se observa que no hubo significancia para los valores de Colesterol Total (CT) , HDL-Col, LDL-Col y Triglicéridos (TG) , entre Pacientes Diabéticos é individuos Aparentemente Sanos.

Se debe tener en cuenta que los valores de las medias obtenidas para los pacientes diabéticos, se encuentran entre los valores deseables de lípidos sanguíneos en pacientes diabéticos (36), donde se acepta como valores normales para CT < 200 mg/dl, HDL-Col > 35, LDL-Col < 130 y TG < 200. En los estudios realizados por JO (28) los valores para LDL-Col, tienen un promedio de 126,6 + 22,7 mg/dl, para HDL-Col de 43,5 + 8,8 mg/dl y CT 203, 2 + 36,2 mg/dl y TG de 55,6 + 105,1 mg/dl, coincidiendo nuestros valores con éstos.

De esta forma los valores hallados son aceptables, debido a que estos pacientes están con una dieta balanceada y terapia oral hipoglicemiante y ejercicio físico los cuales contribuyen a reducir significativamente el CT, LDL-Col, TG y elevar el HDL-Col. (18, 52, 54)

En cuanto a la Apolipoproteína B los resultados son significativos ($p < 0,001$) comparando entre pacientes diabéticos é individuos aparentemente sanos, donde las

medias son de 110,28 y 84,93 mg/dl respectivamente, observándose significancia entre las medias de las diabéticas y normales (111.84 y 81.88 mg/dl respectivamente, con $p < 0,001$), siendo las medias en los varones (105.28 y 92.68 mg/dl respectivamente) no significativas.

La bibliografía no reporta valores normales de referencia o estandarizadas para Apolipoproteína B, sólo se encuentran valores dados por los estudios realizados bajo diferentes condiciones experimentales, por ejemplo se toma en cuenta el área geográfica donde vive la población, factor genético, factores ambientales, etc. (49).

Según El laboratorio SERA – PAK Imno (Ames) de España los valores normales: 30 – 95 mg/dl y para Angel, G (4) valores normales para varones es de 98,0 mg/dl y mujeres de 92,0 mg/dl El Laboratorio RANDOX con el cual se trabajó consideran como “ejemplo” valores entre 63 – 114 mg/dl nuestros valores coinciden con SERA – PAK y Angel ,G. Los criterios que se debe tener en cuenta para considerar el rango de valores normales es el área geográfica, origen étnico, medio ambiente (57). Por lo tanto decidimos utilizar los valores dados por SERA-PAK y Angel. G. obteniéndose valores normales 30 – 98 mg/dl aproximadamente, donde 76,9% (Tabla N° 4) de individuos aparentemente sanos se encuentran dentro de este rango y un 69,8% de paciente diabéticos tienen un valor mayor a 98,0 mg/dl. Al respecto la bibliografía reporta que en la Diabetes Tipo 2, hay mayor producción de Apoproteína B, debido, al mayor flujo de ácidos grasos libres (AGL), provenientes del tejido adiposo esplácnico, reflejo también de la resistencia a la insulina (8) (58).

Los resultados son más significativos ($p < 0,001$) entre las mujeres diabéticas comparado con las mujeres normales, se explica quizás por la obesidad leve que

presentan y el factor hormonal, considerando que estos factores se presentan en la Diabetes Tipo 2.

En la tabla N° 5 se observa la Correlación de LDL-Col con Apolipoproteína B en los Pacientes Diabéticos en general, no fue significativa ($r=0.22258$, $p=0.08$). Tomando en cuenta el factor sexo se observa que en los diabéticos si existe Correlación significativa ($r=0.5019$, $p=0.057$). La Bibliografía menciona al respecto que los niveles de Colesterol Total a partir de 35 años aumenta más en los varones, declinando a partir de los 55 años y aumentando en mujeres (3). Como el transporte de Colesterol Total lo realiza el LDL y éste se une al Apo-B (el cual sirve como ligando para unirse al receptor del endotelio), por ello puede explicarse por que en los varones existe mayor Correlación.

El estudio realizado en personas normales por Coniglio (12), menciona que la relación entre LDL y Apolipoproteínas B, es importante para la detección de Hiperapo B, el cual está fuertemente relacionado con la aterosclerosis. También se reporta que las alteraciones más importantes se dan en la composición y no tanto en la concentración, debido a que en la Diabetes Tipo 2, se encuentran con mayor frecuencia partículas de LDL de menor tamaño y mayor densidad (patrón B ó LDL3), el cual esta asociado a menores niveles de HDL y mayores niveles de TG. Estas partículas de LDL tienen mayor poder aterogénico, al ser menos captadas por los receptores y ser más fácilmente oxidadas (7) (26) (32) (55).

De igual modo se reporta en un estudio relacionado con el polimorfismo Apo B – Eco Ri (resultado de una sustitución de un ácido glutámico por una Lisina (55) u otro poliformismo. El cual puede influir en la magnitud de la asociación entre las

características del síndrome de resistencia a la insulina y la concentración de partículas de LDL de mayor densidad y por lo tanto mayores niveles de Hiperapo B.

En la Diabetes Tipo 2 se reporta también que el LDL puede o no estar aumentado (según el régimen de vida; dieta, ejercicio, etc). pero la Apoproteína B casi siempre está aumentada, por lo expuesto anteriormente. Ejemplo: Resistencia a la insulina. Por ello en los resultados se observa una correlación significativa entre Apo-B y concentración de glucosa. En cuanto a los índices de riesgos aterogénicos Apo-B/HDL-Col y LDL/Apo-B se obtuvo una significancia estadística entre pacientes diabéticos y sanos ($p < 0,001$) debido a la elevada concentración de Apo-B en los diabéticos de nuestro grupo de estudio.

VI. CONCLUSIONES

Del estudio realizado en 102 sujetos tanto en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, como controles, determinándose: IMC, Glucosa basal, Perfil lipídico y Apolipoproteína B, se concluye lo siguiente:

1. Los valores promedio obtenidos en la determinación de Apolipoproteína B, en pacientes con Diabetes Tipo 2 y en el grupo control (fue de 110.28 y 84.93 mg/dl respectivamente). Siendo la significación estadística de $p < 0.001$.
2. Los niveles del Perfil lipídico en pacientes diabéticos que presentaron una marcada diferencia respecto de los controles fueron: Triglicéridos (178.35 y 147.85 mg/dl respectivamente) y LDL-Col (125.30 y 119.22 mg/dl respectivamente).
3. La Correlación de LDL con Apo-B en pacientes diabéticos fue significativa ($r=0.50$, $p=0.057$).
4. El índice aterogénico demostró diferencias significativas para la relación Apo-B/HDL-Col y LDL-Col/Apo-B ($p < 0.001$), no existiendo diferencia para CT/HDL-Col y LDL-Col/HDL-Col.
5. La Correlación de Glucosa y Apo-B en pacientes diabéticos frente al grupo control fue significativa ($r=0.58$, $p=0.001$) para nuestro grupo en estudio.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ACTUALIZACION EN CARDIOLOGIA. Medical Mag. Vol 3 N° 26:54-56; 1998.
2. A. JOURNAL OF THE AMERICAN DIABETES. Asociation Diabetes Vol 30 N° 9. 1990.
3. ANDERSON C., "Química Clínica". Interamericana. 1994.
4. ANGEL G. "Interpretación Clínica de Laboratorio". 4ª edición. Editorial Médico Panamericana. Bogotá. 1993.
5. ARBAÑIL H., Valdivia H., Pando R. "La Diabetes Mellitus en el Hospital Dos de Mayo, Aspectos Epidemiológicos". Revista Médica Vol 65: 6-9. 1994.
6. BAHL VK.: Vaswani M. Thatai D. Wasir HS "Plasma Levels of apolipoprotein A-1 and B in Indian Patients With angiographically defined coronary artery disease". Int-J-Cardiol. Vol 46 (2): 143-149. 1994.
7. CALDERON V. R. "Perspectiva de los lípidos en la Diabetes Mellitus" (Tesis Doctoral). Universidad Peruana Cayetano Heredia. Programa Académico de Medicina. Lima. 1970.
8. CALDERON, V. R. "Diabetes Mellitus en el Perú". 1996.
9. CLAUDE V., Tchernof A., France T. "The Apo B-100 Gene Eco R1 Polymorphism Influences The Relationship Between Features of the Insulin Resistance Syndrome and the Hyper-Apo B and Dense LDL phenotype in Men". Diabetes Vol. 45: 1405-1411. 1996.

10. CLAY F. Semen Kovich and Jay W. Heinecke. "The Mystery of Diabetes and Atherosclerosis". *Diabetes* Vol 46: 327-334; 1997.
11. COLWELL J. A. López Virella MA. "A Review of the Development of large-Vassel Disease in Diabetes Mellitus". *American Journal Medicine*. Vol 85: 113-18. 1988.
12. CONIGLIO, R. "Efecto de las Lipoproteínas ricas en Triglicéridos sobre la relación entre C-LDL y Apo B determinado por EID en suero total: indicadores de riesgo para la enfermedad coronaria. Valores de Apo B/C-HDL". *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. Vol. 24 (2): 147 - 58. 1990.
13. DE FRONZO R. A., Ferrannini E. "Insulin Resistance a Multifaceted Syndrome Responsible For NIDDM, Obesity, Hipertensión, Dyslipidemia, and Atherosclerotic. Cardiovascular. Disease" *Diabetes Care* Vol 14: 173-94. 1991.
14. DABELEA D., Serban V., Bacanu G. Deutsch G., Pataki C. Dan I. "Apolipoproteína AI and B and plasma lipid values in welltreated diabetic patients from romania". *Rom-I Inter-Med* Vol 33 (3-4): 249-56. 1995.
15. DIMAS C.G. "Lipoproteínas plasmáticas en sujetos obesos". 1996.
16. FONTBONNE A. M. Eschwege E.M. "Insulin and cardiovascular disease Paris Propective Study" *Diabetes care* Vol 14: 461-69. 1991.
17. GARCIA M. "Diabetes Mellitus". Santiago Chile. 1992.
18. GARCIA Grundy SM. "Management of Dyslipidemia in NIDDM" *Diabetes Care* Vol 13: 153-69. 1990.
19. GINSBERG, H.N. "Lipoprotein Physiology in non diabetic and diabetic



- relationship to atherogenesis". Diabetes care Vol 14 : 839-55. 1991.
20. GORDON T., Kannel D. The Framingham Study. J.A.M.A. 221 : 661-686. 1979.
 21. GORDON T. Castelli, W. Hjortlane, M. et al "High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease; the framingham study" America Journal Medical Vol 38: 707-714. 1977.
 22. HARPER, H., Martín D., Mayes P. "Bioquímica". Octava Edición. Editorial El Manual Moderno México. 1992.
 23. HICKS G. Díaz, Z. "Bioquímica e Inmunología". Editorial Piensa S.A. de C.S. Pág. 587-608. 1988.
 24. HOWARD, B.V. Floward W. J. "Dyslipidemia in Non Insulin De-pendent Diabetes Mellitus". Endocrine Rewiews. Vol 15: 263-74. 1984.
 25. HOWARD. A. Giles L. "Lipoproteína y enfermedad arteria-coronaria". Medicina Contemporánea. 1984.
 26. JAY R.H. Belteridge D.J. "The Heart and Macrovascular Disease en Diabetes Mellitus" En : Pickup, J.C. Williams G., "Chronic Complications of Diabetes". Blackwell Scientific Publications. Oxford 1994: 195-212.
 27. JARRETT R.J. "Why is insulin not a risk factor for coronary heart disease?" "Diabetología Vol 37: 945-47. 1994.
 28. JO, N. Garmendia F. Pando R., "Subclase de Lipoproteínas de alta densidad en Diabéticos" Revista Médica Peruana Vol 66: 68-70; 1994.
 29. JO, N. Pando R., Garmendia F. Ugarte N. Tupayachi, W. "Influencia de la obesidad sobre las Lipoproteínas sanguíneas en normales y Diabéticos de altura"

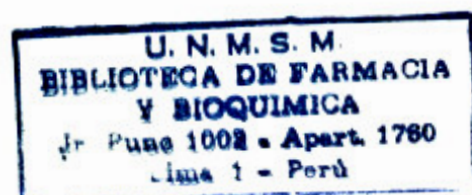
Revista Médica Peruana Vol 67: 4-7. 1995.

30. KANNEL, W. B., Mc Gee. D. "Diabetes and glucosa tolerance as risk factors for cardio vascular disease "The Framingham Study Diabetes Care., Vol. 2: 120-26. 1979.
31. KAWAMURA K., Okuzumi Y., Mori M. "Evaluation for serum apolipoproteins in Patients with Diabetes Mellitus". Rinsho Byori Vol 42(2): 165-170. 1994.
32. LEAF, D. "Guía para el tratamiento de Dislipidemia" Essential Medical Information Systems" Segunda Edición. 1992.
33. LAMON, Jenner J., Jacques P., Schaefer, E. "Effects of dietary intakes on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins, in tree-living elderly men and women". Am. J. Clin. Nurt. Vol 59: 32-41. 1994.
34. LOPEZ, V. Virena, G. "Lipoproteins and Immune Responses In The Vascular Wall And Their Contribution To Atherosclerosis In Diabetes". Metabolismo Vol 5 (Suppi): 11-15. 1992.
35. MICHKA, S. Yasunao Y. "Clinical Manifestations ducto a Point Mutation of the Mitochondrial t RNA ICU (UUR) Gene in Five Families With Diabetes Mellitus". Internal Medicina Vol 37: 256-272; 1998.
36. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Second Report of The Expert Panel On: "Deteccion, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel) J. Circulation Vol 89: 1329 - 1445; 1994.
37. PORTILLA, L. "Riesgo Coronario en Pacientes con Diabetes Tipo II, en Relación al Perfil Lipídico en el Hospital Nacional del Sur IPSS-Arequipa".

(Tesis Bachiller). Universidad Peruana Cayetano Heredia Facultad de Medicina.
Alberto Hurtado. Lima. 1992.

38. PURNELL J. A., Hokanson S.M., Kenedy H. "Levels of Lipoproteína (a), Apolipoproteína B. and Lipoprotein Cholesterol / Distribution in IDDM". *Diabetes* Vol 44: 1218-1226; 1995.
39. PYÖRALA. K, Savolainen, F. Kaukola, S. Haapakosky, J. "Plasma Insulin as Coronary Heart Disease Risk Factor: Relationship to other Risk Factor and Predictive Value Over 95 year Follow - up of the Helsinki Policemen Study Population". *Acta Med. Scand* 70:38-52; 1985.
40. REAVEN, G.M. "Role of Insulin Resistance in Human Disease". *Diabetes* Vol 37: 1595-607, 1998.
41. SAXENA, U., Klein, M.G. Vanni, T.M. Goldberg. "Lipoprotein Lipase Increases Low Density Lipoprotein Retention by Subendotelial Matrix". *J. Clin invest.* Vol 80: 373-380. 1992.
42. SCOCCIA A., Spezzi A., Banfi N., Bobadilla J. "Determinación de Apolipoproteínas A y B por Electroinmuno ensayo. Su correlación con Colesterol e índice de lipoproteínas". *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* Vol 20(2): 111-121. 1986.
43. SHIMADA, M. Ishibashi, S. Gotoda, T. Kawamura M., Yamamoto, K. Inaba, T. Horada, K. Oshuga, K. Perrey, S. Yazaki; y Yamada, N. "Over Expression of Human Lipoprotein Lipase Protects Diabetic Transgenic mice from diabetic Hypertriglyceridemia and Hipercolesterol", *Arterio escler Thromb Vase Biol.* Vol 15: 1688-1694; 1995.

44. SHONFELDI, G. "Diabetes, Lipoproteins and Atherosclerosis". *Metabolism* Vol 34 N° 12 (Suppl I): 45-50; 1985.
45. SIEGEL, R. Cuples A. Schaefer, E. Wilson P. "Lipoproteins, Apolipoproteins, and Low-Density Lipoprotein Size Among Diabetics in the Framingham Offspring Study" *Metabolism* Vol 45: N° 10: 1267-1272; 1996.
46. STAMLER, J. Vaccaro, O Neciton, J, y Col "Diabetes, Other Risk Factors and 12 year Cardiovascular Mortality For Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial". *Diabetes Care* Vol 16: 434-44; 1993.
47. SUCIC M, Oreskovic I. "Effect of Kinesiologic recreation on plasma lipoproteins and apolipoproteins infertile women". *Metabolism* Vol 44(6): 701-704. 1995.
48. TAKISNEN, M. Packard C. Sheperd J. "Effect of Insulin Therapy on Metabolic fate of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins in NIDDM" *Diabetes* Vol 39: 1017-27. 1990.
49. THE WORLDWIDE CLINICAL LABORATORY JOURNAL. *Lab. Medical International* Vol 15 N° 4: 7-8. 1998.
50. TSUTSUMI, K, Inoue, Y., Shima A. Murase, T. Correction of Hypertriglyceridemia With Low-Density Lipoprotein Cholesterol by The Novel Compound N° 1886, a Lipoprotein Lipase-Promoting Agent, in STZ - Induced Diabetic Rats". *Diabetes* Vol 44: 414-417. 1995.
51. UTERMANN, G. "The Mysteries of Lipoprotein (a) *Science* 246: 904-10; 1989.
52. VAGUE, P., Raccah, P. Juan V. "Hemobiology Vascular, Disease and Diabetes



With special Reference to impaired Fibrinolysis. *Metabolism* 41 (Suppl D): 2-6, 1992.

53. VELEZ A. HERNAN "Fundamentos de Medicina", Endocrinología, Quinta Edición, Editorial Rojo. 1998.
54. VILLENA J., "Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú". *Revista Médica Peruana*. Vol. 64: 71-75; 1992.
55. VILLENA J. "Perfil, Lipídico y Factores de Riesgo (FR) Cardiovascular en Pacientes con Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente (DMNID)" *Revista Médica Herediana* 5 (Suppl D): 46, 1994.
56. VOHL, M.C. Tehcnof, A. Drowe F.T. "The Apo B-100 gene ECORI, Polymorphism Influrences The Relationship Between, Featores of the Insulin Resistance Syndrome and the Hyper-Apo B and Dense LDL phenetype in Men" *Diabetes* Vol 45: 1405-1411; 1996.
57. WHO EXPERT Committee On Diabetes Mellitus. Who Thecnicas Report Senes 646: 75, 1980.
58. WILSON D. Hata A. Kwong L.K. Lingam, A. Shuhua, J. Ridinger, D. Yeager. C. Caltenborn, K. Iverius,P:H, Lolovei, J,M. "Mutations in Exon 3 of the Lipoprotein Lipase Gene Segregating in a Family With Hyper Triglyceridemia Pancreatitis and No Insulin Dependent Diabetes". *J. Clin Invet* Vol 92: 203-211; 1993.
59. YKI, Jarriven H. "Pathogenesis of Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus" *The Lacent* Vol 343: 91-95. 1994.