

Patogénesis del metabolismo anormal de lípidos en pacientes con diabetes mellitus no insulín dependiente

Gerald M. Reaven

I. Cambios en la concentración de lipoproteínas y lípidos plasmáticos

En pacientes con diabetes mellitus no insulín dependiente (DMNID) ocurren frecuentemente anomalías del metabolismo de las lipoproteínas de muy baja y alta densidad (VLDL-HDL). El defecto del metabolismo de las VLDL en DMNID conduce a una elevación de las concentraciones de los triglicéridos plasmáticos (TG) y de VLDL-TG. El otro hallazgo común en DMNID es una reducción de la concentración de colesterol HDL. Sin embargo, los niveles totales de colesterol plasmático se encuentran habitualmente dentro de los límites normales, y es probable que este hallazgo esté relacionado con un incremento en la concentración de colesterol-VLDL y disminución en la concentración de colesterol-HDL y con el hecho de que las concentraciones de colesterol-LDL sean similares en individuos diabéticos y no diabéticos.

II. Metabolismo de VLDL en DMNID

A. Glucosa plasmática en ayunas < 140 mg/dl

La resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina es un hallazgo característico en pacientes con DMNID. Las concentraciones de insulina plasmática en pacientes con DMNID y los niveles de glucosa plasmática en ayunas <140 mg/dl son superiores que en individuos normales. La capacidad de sostener la hiperinsulinemia evita el desarrollo de una franca intolerancia a la

glucosa y mantiene las concentraciones de ácidos grasos libres (AGL) circulantes dentro de límites normales. Sin embargo, la hiperinsulinemia compensatoria presente desvía hacia la izquierda la curva dosis-respuesta de AGL-TG hepáticos, es decir el hígado sintetizará más VLDL-TG para una determinada concentración de AGL. Como consecuencia, la secreción de VLDL-TG se incrementa y las concentraciones de los TG plasmáticos se elevan.

B. Glucosa plasmática en ayunas >140 mg/dl

La resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina también está presente en pacientes como DMNID cuyas concentraciones de glucosa plasmática en ayunas son superiores a 140 mg/dl. Sin embargo, estos individuos no pueden sostener el estado de hiperinsulinemia compensatoria y los niveles de insulina circulante en los pacientes con DMNID e hiperglicemia severa en ayunas son casi iguales a aquellos encontrados en individuos absolutamente normales. El inevitable resultado de la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina en presencia de concentraciones normales de insulina plasmática es una hiperglicemia acompañada por concentraciones elevadas de AGL plasmáticos. Esta combinación de eventos metabólicos conduce a un incremento de la síntesis y secreción de VLDL-TG e hipertrigliceridemia.

C. Lipoproteínas intestinales ricas en TG

A mayores niveles plasmáticos de VLDL-TG durante el ayuno, mayor incremento postprandial de lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal.

Dr. Gerald M. Reaven; Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Stanford. Centro Clínico de Investigación y Educación Geriátrica, Administración de Veteranos. Palo Alto, California, EE.UU.

Esta generalización es cierta tanto para los sujetos diabéticos como para los no diabéticos, pero parece que el fenómeno se amplifica en pacientes con DMNID. Aparentemente los residuos de quilomicrones se acumulan en el plasma de pacientes con DMNID.

D. Resumen

Las concentraciones de TG y VLDL-TG plasmáticos se incrementan característicamente en pacientes con DMNID, secundariamente a la síntesis y secreción hepática de VLDL-TG. La resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina es un defecto básico en pacientes con DMNID, y juega un papel central en la patogénesis de la hipertrigliceridemia. El incremento de la síntesis y secreción de VLDL-TG por parte del hígado está directamente relacionado con la elevación de la insulina plasmática circulante y con los niveles de AGL encontrados en pacientes con DMNID; la importancia relativa de estos dos factores varía según el paciente. De manera general, cuanto menor sea la concentración de glucosa plasmática, más importante será el rol de la hiperinsulinemia por cuanto las concentraciones de AGL plasmáticos son responsables en primera instancia de la hipertrigliceridemia en pacientes con mayores grados de hiperglicemia. Cuanto mayor sea el grado de hipertrigliceridemia en ayunas, mayor será en el plasma la acumulación de lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal después de las comidas.

III. Metabolismo HDL en DMNID

Generalmente se acepta el hecho de que los niveles de colesterol-HDL plasmático tienden a reducirse en la DMNID, aunque no se encuentra muy claro el mecanismo responsable de este cambio. Existe evidencia de que mientras mayor sea la resistencia a la insulina y más alto el nivel de insulina plasmática, menor será la concentración de colesterol-HDL, y esto parece cierto también para los pacientes con DMNID. Los estudios

cinéticos han mostrado que el recambio de HDL es más rápido en pacientes con DMNID que en sujetos normales; de tal manera que la baja concentración de colesterol-HDL plasmático comúnmente encontrada en esta situación puede ser secundaria a un incremento en la tasa catabólica de HDL.

IV. Conclusiones

Los defectos en el metabolismo de las lipoproteínas son un hallazgo importante en la DMNID cuyas anormalidades plasmáticas más características son un aumento en la concentración de VLDL-TG y una disminución en la de colesterol HDL. Existe evidencia importante que demuestran cómo la hipertrigliceridemia en la DMNID es secundaria a un aumento en la síntesis hepática y en la secreción de VLDL-TG, debido a un aumento a los niveles de insulina plasmática, de los AGL plasmáticos o de ambos. La causa de los bajos niveles de colesterol HDL en el plasma de pacientes con DMNID es menos clara pero aparentemente se debe a un aumento en la tasa catabólica de las HDL. En vista de que la enfermedad coronaria en pacientes con DMNID se encuentra estrechamente relacionada con altos niveles de TG y bajos niveles de colesterol HDL en el plasma, parece prudente que las medidas terapéuticas en esta enfermedad vayan dirigidas hacia la corrección de las anormalidades en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. El tratamiento de las dislipidemias en DMNID dista mucho de ser satisfactorio, en lo concerniente al aumento de los bajos niveles de colesterol HDL plasmático.

BIBLIOGRAFIA

1. Reaven GM, Greenfield MS. Diabetic hypertriglyceridemia: Evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* 1981; **30** (Suppl 2:2): 66-75.
2. Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Amer J Med* 1987; **83** (Suppl 3A): 31-40.
3. Reaven GM, Chen Y-DI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metabolism Reviews* 1988; **4**:639-652.
4. Chen Y-DI, Reaven GM. Intestinally-derived lipoproteins: Metabolism and clinical significance. *Diabetes Metabolism Review* 1991; **7**:191-208.