

Lípidos séricos, ácidos grasos, peroxidación lipídica y óxido nítrico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Maira S. Carrizales González, Marysabel Torres Rodríguez

RESUMEN

Las alteraciones de los lípidos, ácidos grasos, peroxidación lipídica y niveles de óxido nítrico (NO) ha sido asociado a la enfermedad macro y micro vascular presente en la diabetes mellitus, por lo que se realizó esta investigación para determinar los niveles séricos de lípidos, ácidos grasos, peroxidación lipídica y NO en pacientes con diabetes tipo 2. Se estudiaron 40 pacientes con diabetes tipo 2 (Asociación Americana de Diabetes) y 40 pacientes no diabéticos previo consentimiento informado, se les determinó a ambos grupos glicemia, lípidos (enzimático-colorimétrico), ácidos grasos (cromatografía de gases), peroxidación lipídica (TBARs), NO (enzimático) y hemoglobina glicosilada y a los controles curva de tolerancia glucosada. Encontramos que el colesterol, triglicéridos y LDL-c se encontraron elevados en ambos grupos, las HDL-c disminuidas en ambos grupos. Los ácidos grasos saturados se encontraron altos en los diabéticos y en los controles, representando el 16:0 el de más elevado, el 18:2t presento altas concentraciones en ambos grupos; los valores de peroxidación lipídica en los controles fueron mayores a los de los diabéticos ($p=0,0049$). El NO estuvo aumentado en los diabéticos ($p=0,0051$). Los pacientes diabéticos con buen control glicémico mostraron valores inferiores de triglicéridos y NO que los mal controlados, se concluye que la alteración de los lípidos, ácidos grasos, peroxidación y NO podría llevar a la aparición de síndrome metabólico y diabetes mellitus. Los valores de peroxidación y NO en los pacientes diabéticos podría atribuirse a que la mayoría recibían tratamiento con amlodipina, fármaco que se postula inhibe el estrés oxidativo y aumenta la disponibilidad de NO endotelial.

Palabras clave: lípidos, ácidos grasos, óxido nítrico, peroxidación lipídica, diabetes mellitus

ABSTRACT

Serum lipids, fatty acids, lipid peroxidation and nitric oxide in patients with type 2 diabetes mellitus

Alterations of lipids, fatty acids, lipid peroxidation and nitric oxide levels (NO) has been associated to macro and micro vascular disease present in diabetes mellitus, reason why it was consider to make this investigation that had by to determinate the serum levels of lipids, fatty acids, lipid peroxidation and NO in type 2 diabetic patients. We studied 40 type 2 diabetic patients (American Diabetes Association) and 40 no diabetic

patients previous informed consent, were determinate to both groups glucose, lipids (enzymatic-colorimetric), fatty acids (gas chromatography), lipid peroxidation (TBARs) and NO (enzymatic); to diabetics also it was determinate glycosylated hemoglobin and oral glucose tolerance test to the controls. We cholesterol, triglycerides and LDL-c were high in both groups; the HDL-c was diminished in both groups. The saturated fatty acids were high in diabetics and controls, representing 16:0 the one with higher appearance, 18:2t was in high concentrations in both groups; the found values of lipid peroxidation in the controls were significantly greater ($p=0.0049$). NO was increased significantly in the diabetics ($p=0.0051$). Diabetic patients with good glycemic control showed inferior values of triglycerides and nitric oxide than the ones with a bad glycemic control. Concludes alteration of lipid, fatty acids, lipid peroxidation and NO could lead to the emergence of metabolic syndrome and diabetes mellitus. The values of peroxidation and NO in patients with diabetes may be attributed to the fact that most of them were receiving treatment with amlodipine, drug which is postulate to inhibits oxidative stress and increases the availability of endothelial NO.

Key words: lipids, fatty acids, nitric oxide, lipid peroxidation, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una patología que afecta a muchas personas en el mundo y en Venezuela, es por ello que se considera un problema de salud pública y muchas políticas sanitarias están dirigidas al diagnóstico precoz de esta enfermedad y a la prevención de las múltiples complicaciones de esta patología (1,2).

Diversos factores se han asociado a la aparición de la diabetes mellitus, entre ellos la herencia, la alimentación, pero dentro de la patogénesis se han re-lacionado otros factores que podrían estar asociados como son el hiperinsulinismo, las dislipidemias y en la actualidad se señalan y se estudian otros elementos que podrían estar involucrados como: composición de ácidos grasos, alteraciones del óxido nítrico y el estrés oxidativo, por lo que, relacionar estos elementos con la patogénesis de la diabetes mellitus y sus complicaciones sería relevante para disminuir la aparición de esta enfermedad y/o a minimizar las complicaciones crónicas de la misma (3,4,5).

Por lo que se realizó un estudio prospectivo enmarcado en un enfoque epistémico empírico analítico, cuyo objetivo fue determinar si en pacientes diabéticos tipo 2, se observan modificaciones en lípidos séricos, ácidos grasos, óxido nítrico y peroxidación lipídica y en el caso que se observen, investigar si estos elementos inciden en la génesis y evolución de la diabetes mellitus.

Departamento de Farmacología, Clínica de Dislipidemias. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Universidad de Carabobo. Sede Valencia. Bárbula. Naguanagua. Edo. Carabobo, Venezuela.

Correspondencia: M Carrizales

E-mail: mcarriza2009@hotmail.com

Recibido: Octubre 2011

Aprobado: Febrero 2012

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio no experimental de campo, de corte transversal de tipo correlacional se estudiaron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, evaluados en el Ambulatorio tipo 2 "Dr Miguel Franco" ubicado en Naguanagua, estado Carabobo.

Población y muestra: La muestra fue tipo no probabilística, 40 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticados según los criterios del reporte del Comité de Expertos en diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus de la asociación Americana de Diabetes mellitus (6).

Para evaluar el estado metabólico de estos pacientes se realizó hemoglobina glicosilada. El grupo control fueron 40 pacientes no diabéticos a los cuales el estado metabólico se les evaluó mediante la curva de tolerancia glucosada de dos horas, para descartar intolerancia a los carbohidratos, el punto de corte 140-199 mg/dL según Asociación Americana de Diabetes (6).

Técnica de recolección de datos: Se usó una historia clínica completa haciendo énfasis en antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y en los antecedentes diagnóstico, inicio y evolución de la diabetes, se solicitó lectura y firma del consentimiento informado a los pacientes que participaron en el estudio.

Recolección de la muestra: 12 mL de sangre venosa de la vena cubital de los pacientes en ayunas, centrifugándose a 3500 rpm para extraer el suero, se separaron alícuotas, los lípidos se procesaron inmediatamente y las alícuotas para la determinación de los ácidos grasos, peroxidación lipídica y óxido nítrico se preservaron a -70° hasta su procesamiento.

Técnicas empleadas: Colesterol Total. Se utilizó el método enzimático CHOP-PAP (Bioscience) el cual consiste en liberar colesterol y sus ésteres de las proteínas con detergentes (7). **Valores referenciales:** 200-220 mg/dL

Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C): Se usó el método modificado descrito en 1983, el cual se basa en la precipitación de las lipoproteínas; quedando en el sobrenadante las LDL-C determinándose por método enzimático, colorimétrico de 500 nm. **Valores referenciales:** hasta 150 mg/dL

Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C): El contenido de HDL-C disueltas en el sobrenadante se determinó por el método CHOP-PAP mediante medición espectrofotométrica a 500 nm. **Valores referenciales:** riesgo normal hombres 35-45 mg/dL, mujeres 45-65 mg/dL

Triglicéridos: Se determinaron por el método enzimático colorimétrico (HEIGA). El color producido se mide espectrofotométricamente a 500 nm. **Valores referenciales:** 36-150 mg/dL.

Ácidos grasos libres: Se extrajeron por el método de Folch (8) realizado por cromatografía de gases usando un cromatógrafo de gases marca Hewlett Packard 6890 serie A, con columna capilar Innowax polar (polietilenglicol) 30

centímetros de longitud de 0,25 nm de diámetro, y detector de ionización de llama (FID).

Peroxidación lipídica: Se determinó por espectrofotometría de luz visible mediante técnica de peroxidación de lípidos adaptada y estandarizada en el laboratorio de la Clínica de Dislipidemias, Departamento de Farmacología de la Universidad de Carabobo. El grupo malonaldehído (MDA), que es un producto de la peroxidación lipídica, reacciona con el ácido tiobarbitúrico, produciendo un cromógeno rosado que se mide a 532 nm y es directamente proporcional al nivel de peroxidación lipídica en suero(9)

Determinación de Óxido Nítrico: Se midió espectrofotométricamente por la reacción de Greiss. Este sistema detecta NO_2 en una variedad de líquidos biológicos tales como plasma, suero, orina y medios de cultivos celulares. El límite de detección es 2,5 mmol/L (10).

Análisis estadístico: Se calculó la media aritmética como medida de tendencia central y se usó el error estándar como medida de dispersión de los valores absolutos, en el caso de los ácidos grasos se emplearon frecuencias relativas para expresar su concentración.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov mostró que los datos cumplían con la distribución normal ($p > 0,10$). Se usó la "t" de Student, para comparar las diferencias entre las medias de los grupos estudiados y se correlacionaron las diversas variables empleando la correlación de Pearson y regresión lineal (INSTAT versión 3.0, San Diego, CA, USA).

RESULTADOS

Los pacientes portadores de diabetes 23 (57,5%) fueron del sexo femenino y 17 del masculino (42,5%), del grupo control, 26 eran mujeres (65%) y 14 hombres (35%); en cuanto al nivel socioeconómico, 62,5% de los diabéticos eran del estrato IV, 25% del estrato III y 12,5% al estrato V, del grupo control, 62,5 del estrato III, 32,5% del IV y 5% del V. Las diferencias no fueron significativas.

La edad del grupo estudiado ($58,95 \text{ años} \pm 1,06$) y las de los controles $48,52 \text{ años} \pm 1,53$, el índice de masa corporal de los diabéticos fue de $26,15 \text{ kilogramos por metro cuadrado (kg/m}^2) \pm 0,78$ y el de los controles $26,1 \pm 0,47$, sin diferencias significativas. Los pacientes diabéticos presentaron un tiempo de evolución de $6,57 \text{ años} \pm 0,53$.

Con relación a los antecedentes familiares y personales, un 87% de los pacientes con diabetes tipo 2 ($n=35$) tenían antecedentes familiares de diabetes y un 12,5% ($n=5$) no. Los no diabéticos 67,5% ($n=27$) referían antecedentes familiares de diabetes y un 32,5% ($n=13$) no, 35 pacientes del grupo de los diabéticos (87,5%) referían ser hipertensos y 5 lo negaron, del grupo control 18 (45%) dijeron ser hipertensos y 22 (55%) negaron dicho antecedente. De los 35 diabéticos que señalaron ser hipertensos todos expresaron estar tratados con fármacos antihipertensivos y de los 18 pacientes no diabéticos hipertensos, 8 manifestaron no recibir medicamentos antihipertensivos. El grupo de fármacos antihipertensivo más empleado por los pacientes diabéticos fueron los antagonistas del calcio (amlodipina), usados por 33 (94,28%) y 2 refirieron

tomar betabloqueantes, representando esto el 5,72%, de los 10 pacientes controles 8 (80%) tomaban antagonistas del calcio, y 2 (20%) bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada: El grupo estudiado tuvo una hemoglobina glicosilada A_{1c} de $7,98\% \pm 0,38$, con una glicemia basal de $160,14 \pm 13,28$. El grupo control mostro una de glicemia basal de $77,28 \text{ mg/dL} \pm 1,96$; siendo significativa la diferencia entre los grupos ($p=0,001$)

Lípidos séricos En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de estos parámetros

Tabla 1 Niveles séricos de lípidos

	Pacientes controles (n=40)	Paciente diabéticos tipo 2 (n=40)
Colesterol total(mg/dL)	201,33 \pm 17,(69)	216,73 \pm 9,1
HDL-c (mg/dL)	39,89 \pm 1,56	37,24 \pm 1,76
LDL- c (mg/dL)	128,29 \pm 18,(10)	139 \pm 5,21
Tg (mg/dL)	165,69 \pm 2 2,(60)	199,94 \pm 17, (69)
Índice de Castelli	5,04	5,81

Ácidos grasos en los pacientes estudiados: En la Tabla 2, se muestra que los ácidos grasos libres saturados (SFAs) representaron con relación a los ácidos grasos totales, el mayor porcentaje, tanto en pacientes con diabetes ($57,45\% \pm 4,0$) como en los controles ($52,73\% \pm 1,37$). Los ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) en los diabéticos $16,50\% \pm 1,87$ y en los controles $20,02\% \pm 2,54$.

En los diabéticos los poliinsaturados (PUFAs) $6,78\% \pm 1,41$ y en los controles $8,73\% \pm 1,69$, no observándose diferencias significativas entre los porcentajes de los ácidos grasos de ambos grupos. La relación PUFAs/SFAs no fue significativa, siendo los valores $0,11 \pm 0,01$ en los diabéticos y de $0,16 \pm 0,01$ en los controles. La correlación de Pearson entre los PUFAs y MUFA mostro una correlación negativa ($-0,5855$) entre estos parámetros. El porcentaje de los ácidos grasos trans fue significativamente mayor ($p=0,001$) en los controles ($10,53\% \pm 1,20$) que en los pacientes diabéticos ($6,24\% \pm 1,04$).

Ácidos grasos saturados: En ambos grupos prevalece el ácido palmítico. Al comparar cada uno de los (SFAs) de los pacientes diabéticos con los no diabéticos no se observaron diferencias significativas ($p>0,05$), tal como se observa en la Tabla 2.

Ácidos grasos monoinsaturados: El MUFA más alto fue el palmitoleico (16:1). Igualmente al comparar cada uno de los valores de los ácidos grasos MUFA de diabéticos y no diabéticos no hubo diferencias significativas ($p>0,05$) tal como se observa en la Tabla 2.

Ácidos grasos poliinsaturados: En los pacientes diabéticos, el mayor porcentaje lo muestra el ácido eicosapentaenoico (20:5) pero cuando se compara con el valor en los no diabéticos no hubo diferencias significativas,

tal como se observa en la Tabla 2

Tabla 2 Niveles séricos de ácidos grasos libres

Ácidos grasos libres	Pacientes controles n=30	Pacientes diabéticos (n=30)
	%	%
SFAs	52.73 \pm 1.37*	57.45 \pm 4.00*
10:0	4.86 \pm 1.25	5.84 \pm 2.02
12:0	9.92 \pm 1.28	7.71 \pm 1.74
13:0	1.44 \pm 0.34	1.30 \pm 0.24
14:0	2.80 \pm 0.52	2.46 \pm 0.97
15:0	1.48 \pm 0.23	1.11 \pm 0.25
16:0	27.48 \pm 4.43	34.24 \pm 5.39
17:0	1.88 \pm 2.91	2.36 \pm 0.42
18:0	1.77 \pm 0.24	2.45 \pm 0.48
19:0	0.74 \pm 0.32	0.64 \pm 0.20
20:0	1.29 \pm 0.26	1.04 \pm 0.25
22:0	0.58 \pm 0.29	0.68 \pm 0.29
23:0	1.21 \pm 0.37	2.60 \pm 1.19
24:0	1.23 \pm 0.63	7.47 \pm 4.09
MUFAs	20.02 \pm 2.54	16.50 \pm 1.87
14:1	5.51 \pm 0.68	2.91 \pm 0.63
15:1	2.36 \pm 0.26	1.37 \pm 0.26
16:1	4.65 \pm 0.53	6.09 \pm 0.85
17:1	2.03 \pm 0.40	3.58 \pm 1.71
18:1	1.78 \pm 0.36	1.91 \pm 0.30
20:1	1.95 \pm 0.30	1.83 \pm 0.33
22:1	1.29 \pm 0.30	2.04 \pm 1.10
24:1	1.62 \pm 0.42	1.32 \pm 0.21
PUFAs	8.73 \pm 1.69	6.78 \pm 1.41
18:2	0.88 \pm 0.26	0.71 \pm 0.16
18:3	1.47 \pm 0.23	1.83 \pm 0.45
20:2	0.80 \pm 0.49	1.97 \pm 1.16
20:3	1.36 \pm 0.24	1.60 \pm 0.58
20:4	1.85 \pm 1.09	1.32 \pm 0.39
20:5	7.23 \pm 2.05	2.71 \pm 0.74
22:2	1.26 \pm 0.19	0.69 \pm 0.23
22:4	0.76 \pm 0.71	2.02 \pm 0.87
TRANS	10.53 \pm 1.20*	6.24 \pm 1.04
14:1t	1.00 \pm 0.37	0.67 \pm 0.19
16:1t	1.00 \pm 0.78	0.87 \pm 1.4
18:1t	0.57 \pm 0.43	0.88 \pm 0.30
18:2t	7.96 \pm 2.72*	3.93 \pm 0.82
PUFA:SFA	0.16 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01

* $p=0,001$

Ácidos grasos trans: El ácido linolelaídico (18:2t) mostró el mayor porcentaje tanto en los diabéticos ($3,93 \pm 0,82$) como en los controles ($7,96 \pm 2,72$), siendo la diferencia de las medias significativa, $p=0,001$, como se observó en la Tabla 2.

Peroxidación lipídica y óxido nítrico: Los niveles séricos de peroxidación lipídica en los pacientes diabéticos $0,55 \mu\text{mol/L} \pm 0,09$ y los controles presentaron niveles de $1,04 \mu\text{mol/L} \pm 0,13$, siendo significativamente mayores los valores en los pacientes controles que en los diabéticos ($p=0,0049$). Con relación al óxido nítrico los pacientes portadores de diabetes presentaron concentraciones séricas de $8,56 \mu\text{mol/L} \pm 4,59$, siendo esta diferencia significativa con una $p=0,0051$, al compararlas estadísticamente con los pacientes no diabéticos quienes presentaron $5,90 \mu\text{mol/L} \pm 3,69$ (Tabla 3).

TABLA 3. Niveles séricos de peroxidación lipídica y óxido nítrico

	Pacientes controles (n=40)	Paciente diabéticos tipo 2 (n=40)
Peroxidación de lípidos MDA($\mu\text{mol/L}$)	$1,041 \pm 0,13^*$	$0,55 \pm 0,09$
Oxido nítrico ($\mu\text{mol/L}$)	$5,90 \pm 3,69$	$8,56 \pm 4,59^{**}$

* $p=0,0049$. ** $p=0,0051 \pm \text{SEM}$.

Valores de los parámetros estudiados en los pacientes diabéticos de acuerdo al control glicémico: Al comparar los niveles de lípidos séricos, peroxidación lipídica y óxido nítrico, se encontró que los triglicéridos ($232,49 \text{ mg/dL} \pm 23,41$) y el óxido nítrico ($8,8 \text{ mmol/L} \pm 1,00$) estuvieron significativamente elevados ($p=0,0222$ y $p=0,0176$ respectivamente) en los pacientes cuya hemoglobina glicosilada fue mayor de 7; es decir, en los que presentaban mal control metabólico, y los controlados presentaron triglicéridos de $151,12 \text{ mg/dL} \pm 22,55$ y óxido nítrico de $5,6 \text{ mmol} \pm 0,61$; estos valores de óxido nítrico en los diabéticos controlados metabólicamente fueron similares a los del grupo control (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de los niveles de lípidos, peroxidación lipídica y óxido nítrico de los pacientes diabéticos metabólicamente controlados y mal controlados

	Diabéticos controlados	Diabéticos mal controlados
Colesterol total (mg/dL)	$205,19 \pm 13,6$	$223,34 \pm 12,3$
LDL-c (mg/dL)	$137,67 \pm 11,2$	$140,71 \pm 12,6$
HDL-c (mg/dL)	$36,14 \pm 2,48$	$38,88 \pm 2,40$
Tg (mg/dL)	$151,12 \pm 22,6$	$232,49 \pm 23,41^*$
Peroxi. lipídica ($\mu\text{mol/L}$)	$0,48 \pm 0,14$	$0,59 \pm 0,12$
Oxido nítrico ($\mu\text{mol/L}$)	$5,6 \pm 0,61$	$8,8 \pm 1,00^{**}$

* $p=0,0222$ ** $p=0,0176$

También se compararon los ácidos grasos libres saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y trans entre los diabéticos con buen control glicémico con los mal controlados, no encontrándose diferencias significativas entre estos grupos.

Se correlacionaron todas las variables entre sí, mediante correlación de Pearson y regresión lineal y no se observaron resultados estadísticamente significativos, solo hubo una correlación negativa significativa entre los PUFAs y MUFAs, como se describió antes en los resultados de ácidos grasos.

DISCUSIÓN

En este estudio, se observó que los valores de colesterol total estuvieron altos, tanto en los diabéticos como en los no diabéticos, ya que ambos grupos presentaron valores mayores de 200 mg/dL , lo que constituye un factor de riesgo para síndrome metabólico e hipertensión arterial (11,12). Los resultados obtenidos en el grupo control concuerdan con otros estudios, como uno realizado en Colombia, donde de 120 pacientes aparentemente sanos estudiados, más de 50% presentaban colesterol total elevado (13); otra investigación realizada en Cuba en el año 2006, con 311 pacientes aparentemente sanos de los cuales más de 60% tenían cifras de colesterol elevadas (14).

Los pacientes con diabetes tipo 2 evaluados en este estudio tenían el colesterol elevado lo cual coincide con un estudio realizado en España (Estudio LIPICAP-PA), donde se estudiaron más de 7000 pacientes hipertensos y diabéticos el cual reporta, que más de 60% de los mismos presentaban hipercolesterolemia, de tal manera que los pacientes de este estudio presentan un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, tanto los diabéticos como los controles. Con respecto a la HDL-C los valores obtenidos sugieren riesgo moderado para síndrome metabólico en los pacientes no diabéticos y un factor de riesgo asociado para evento cardiovascular en ambos grupos, esto guarda relación con otras investigaciones que señalan que los valores de HDL-C están disminuidos en los grupos estudiados y son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal y como lo indican diversos autores (13, 15, 16, 17,18).

Asimismo, los triglicéridos estuvieron altos en ambos grupos, ya que actualmente se acepta que estos deben ser menores de 150 mg/dl (11,12) y aunque no se considera a los triglicéridos como un factor de riesgo directo para enfermedad del corazón, niveles superiores a 150 mg/dl constituyen un factor de riesgo para sufrir síndrome metabólico (11,19). Autores como Smith (16) Gadi y col (17) y Rader (18) obtuvieron resultados como los encontrados en esta investigación y señalan que la hipertrigliceridemia es un factor importante en la aparición no solo de eventos cardiovasculares; sino también elemento que forma parte del síndrome metabólico, lo cual habría que tomar en cuenta en los pacientes no diabéticos, ya que la concentración de los mismos estuvo elevada; en el caso de los diabéticos tratar de disminuir su concentración para llevarlos a niveles en los que no se consideren un factor de riesgo más a los que ya presentan este tipo de pacientes.

Se compararon los triglicéridos de los pacientes portadores de diabetes tipo 2 controlados, con los diabéticos con mal control glicémico, observándose que estos últimos presentaron valores de triglicéridos mayores, lo cual podría ser atribuible a los valores elevados de glicemia presente.

Con relación a las LDL-C se considera que los niveles están altos en ambos grupos; ya que actualmente se acepta que deben ser menores de 100 mg/dl y se postula que valores elevados de LDL-C, en general no son considerados un factor de riesgo para síndrome metabólico, no obstante son el principal factor de riesgo independiente que puede estar presente antes de otros componentes del síndrome metabólico y puede desempeñar un papel aterogénico (11, 12, 19). Por lo tanto es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en ambos grupos, estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros investigadores a nivel mundial; ya que sus estudios reportan que las LDL-C se encuentran elevadas y señalan este elemento como un importante factor de riesgo cardiovascular (14, 15, 16, 17, 18) tal y como se considera en el presente estudio. Estos autores también reportan que en el síndrome metabólico y diabetes tipo 2 un aumento de pequeñas y densas partículas de LDL-C, sin embargo, en el presente estudio no se determinó el tamaño de las partículas de LDL-C, lo cual debería tenerse presente como objetivo para futuros estudios.

Ácidos Grasos Libres: Se encontró que los ácidos grasos saturados (SFAs), representaron 57,45% del total de los ácidos grasos libres en los diabéticos y en los no diabéticos 52,73%, es de hacer notar que el hecho de que los ácidos grasos saturados sean los más altos en ambos grupos refleja el tipo de alimentación que prevalece, así mismo, que el ácido palmítico (16:0) sea el más elevado, es lógico porque este es el principal ácido graso saturado en la mayoría de los regímenes alimentarios y se consideran que los ácidos grasos laurico, mirístico y palmítico son los principales ácidos grasos que inducen hipercolesterolemia aunque pueden diferir en cuanto a potencia (20). Además algunos autores postulan que un alto consumo de grasa saturada y monoinsaturada se asocia como marcadores de resistencia a la insulina (21, 22).

Adicionalmente, se postula que el incremento en el flujo de ácidos grasos libres a partir de la lipólisis induce resistencia a la insulina e induce o agrava la resistencia insulínica en el hígado y en el músculo a través de un efecto directo o indirecto (a partir de los depósitos de triglicéridos) (23). Así la disminución del exceso de ácidos grasos libres sería un factor a tener en cuenta en el manejo de la resistencia a la insulina.

De igual manera, un alto nivel de ácidos grasos libres conduce a resistencia a la insulina en el músculo esquelético e hígado, lo cual contribuiría a riesgo o inducción de diabetes mellitus tipo 2 (22, 23, 24, 25), de tal manera que altos niveles de ácidos grasos libres pueden ser responsables de arritmias ventriculares y muerte súbita (26, 27), igualmente un alto nivel de ácidos grasos libres pueden contribuir a producir daño en el endotelio (28) y ya hace una década que se relaciona un alto nivel de ácidos grasos libres con una alta frecuencia de focos ectópicos ventriculares en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (29, 30).

Los ácidos grasos trans representado por el ácido linoleáidico (18:2t) se detectaron en un alto porcentaje tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos,

siendo significativamente más altos en los controles, lo que podría deberse a que los pacientes diabéticos, a pesar de que presentan la glicemia y la hemoglobina glicosilada alta, probablemente consumen una dieta menos rica en aceites parcialmente hidrogenados y aceites refinados no hidrogenados a sugerencia de sus médicos tratantes (31).

Con relación a los ácidos grasos trans algunos autores señalan que estos presentan propiedades similares a los ácidos grasos saturados y parecen ser más aterogénicos y pueden promover resistencia a la insulina (32), por lo tanto es razonable pensar que los niveles de ácidos grasos trans podrían tener similares o peores efectos que los ácidos grasos saturados.

También se señala que hay una asociación entre el 18:2t y enfermedad isquémica cardíaca fatal (33), esta asociación podría deberse a un efecto de este ácido graso sobre la aterosclerosis (34) lo cual se sustenta en que se han encontrado altos niveles del 18:2t en tejido adiposo, además a este ácido graso se le ha adjudicado un efecto proarrítmico (35), de ahí que debería profundizarse el estudio del significado de este ácido graso elevado sobre el músculo cardíaco y los canales iónicos.

Peroxidación lipídica: En el presente trabajo, los pacientes controles (no diabéticos) presentaron valores promedio de peróxidos lipídicos de 1,041 $\mu\text{mol/l}$, estos resultados se corresponden con otros trabajos realizados en nuestro país tales como el de Obregón y col., 2004 (36) quienes reportan 0,97 $\mu\text{mol/L}$ Cano y col. (9) 1,18 $\mu\text{mol/l}$, así mismo, Núñez y col. (37) también en Venezuela reporta 1,38 $\mu\text{mol/L}$, sin embargo hay otros trabajos que reportan valores muy diferentes a los encontrados en la presente investigación, por ejemplo un estudio realizado en España en el 2004 reporta valores de 0,293 $\mu\text{mol/l}$ (38) y Dubner y col. en Argentina reportan 0,34 $\mu\text{mol/L}$ (39), siendo estos valores mucho menores que los del presente trabajo.

Por otra parte otras investigaciones reportan valores muchos mayores a este estudio como son una llevada a cabo en Francia en el 2002 (40) y otra hecha en Cuba de Clapes en el año 2001 que reportan niveles de 2,06 $\mu\text{mol/L}$ y 4,51 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente (41).

Los pacientes con diabetes Tipo 2, presentaron valores de 0,55 $\mu\text{mol/L}$, los cuales son significativamente inferiores a los reportados por Obregón y col. en el 2004 (36) 1,79 $\mu\text{mol/L}$, Núñez y col. 2001 (37): 1,68 $\mu\text{mol/L}$, Seghrouchni y col. (40): 2,63 $\mu\text{mol/L}$ y Clapes (41), 2001 quienes reportan valores de 8,33 $\mu\text{mol/L}$, mientras que Blanco y col., 2004 (38) hace referencia en estos pacientes a valores promedio de 0,329 $\mu\text{mol/L}$, siendo estos, los más parecidos a los encontrados en los pacientes diabéticos del presente estudio.

Al comparar los niveles de lipoperoxidación de los pacientes diabéticos con los controles se evidenció que los valores de los pacientes diabéticos son significativamente inferiores a los obtenidos por los controles; sin embargo es de hacer notar que ambos grupos presentan valores que según la bibliografía consultada se consideran dentro de los valores referenciales normales (39-41), lo que podría deberse al

hecho de que la mayoría (94.28%) de los pacientes diabéticos que formaron parte de este estudio recibían fármacos calcio antagonistas, específicamente la amlodipina, en este sentido Rosenkranz y col., en el 2006 (42) reportan que las dihidropiridinas como la amlodipina inhiben el estrés oxidativo, así mismo Medvedey y Gromnatskii en el 2005 (43) reportaron que la amlodipina empleada por un mes disminuye la peroxidación. Adicionalmente Mason y col., en el 2000 postularon que la amlodipina inhibe la peroxidación en la membrana celular como resultado de una acción moduladora de carácter físico-químico sobre la bicapa lipídica, independientemente de su acción calcio antagonista (44).

Dada la variación en los valores de peroxidación lipídica de este trabajo en relación a las referencias citadas, este trabajo podría ser importante en el sentido que sirve de referencia con relación a valores de peroxidación lipídica tanto en pacientes diabéticos como en individuos sanos en Venezuela, haciéndose necesario realizar más estudios con la finalidad de profundizar en que indican los resultados obtenidos con relación al comportamiento bioquímico y/o metabólico de los pacientes tanto diabéticos como los aparentemente sanos a nivel local, regional y nacional.

Oxido nítrico. Se encontró que los pacientes controles presentaron valores de Óxido Nítrico (NO) de 5,90 $\mu\text{mol/L}$, los cuales se asemejan a los encontrados por Ozorio y col 2006 (45) quienes reportan valores de NO de 6,8 $\mu\text{mol/L}$ en sujetos sanos, mientras que otros autores tales como Núñez y col (37) indican niveles de 50 $\mu\text{mol/L}$ y Cano y col., 34,9 $\mu\text{mol/L}$ (9), los cuales son mucho más altos que los encontrados.

El valor promedio de NO sérico en los pacientes diabéticos tipo 2 en este estudio fue de 8,56 $\mu\text{M/L}$, los cuales son semejantes a los reportados por Ozorio y col.(45), de 8,34 $\mu\text{mol/L}$, mientras que estos valores no se corresponden con otros estudios como los de Nuñez y col.,2001 (37) que reportan valores de 50 $\mu\text{m/mol/L}$, Ferlito y Gallina (46) reportan valores de 20 $\mu\text{mol/L}$.

Al comparar los valores de NO de los pacientes diabéticos con los controles no diabéticos, se observó que este estuvo significativamente aumentado en los diabéticos, lo que no se corresponde con otros estudios que reportan que el NO es menor en los pacientes diabéticos que en los sujetos no diabéticos (47), sin embargo el estudio de Ozorio y col muestra resultados semejantes a los de esta investigación (45)

Cuando se comparó el NO de los pacientes diabéticos controlados con el NO de los no controlados se observó que los primeros presentaban valores similares al grupo control; el resultado del presente trabajo podría deberse a que los pacientes diabéticos no controlados mostraron un desequilibrio metabólico, lo que se deduce de los valores de glicemia y HbA1c y este desequilibrio origina a su vez como efecto compensatorio un aumento en la producción de NO que no cumple adecuadamente con sus funciones o una disminución de su disponibilidad (48) y esto podría conducir a la disfunción endotelial y a la angiopatía diabética.

Por otra parte, el aumento del NO podría estar relacionado con la HbA1c (49), aunque en esta investigación no se encontró correlación entre estos dos parámetros. Otros autores han sugerido que el aumento del NO podría reflejar un mecanismo de retroalimentación negativa con el GMPc (50), ya que el NO interactúa con la guanilciclasa soluble conduciendo a una elevación del GMPc y así la vasodilatación podría empeorar en sujetos diabéticos no por una incapacidad de producir NO, sino más bien a una inhibición de la acción del NO, presumiblemente secundario a una generación de GMPc (51).

Por otra parte, es pertinente tener en consideración que hay tres fuentes de nitritos en los mamíferos, las cuales podrían haber influido en los valores de NO encontrados en este estudio, primero están los nitritos producto de la oxidación de derivados de la vía de la óxido nítrico sintetasa (52), en segundo lugar, los nitritos que se encuentran presente en algunas comidas como en la carne procesada, (53) y tercero el nitrito generado por las bacterias comensales del tubo digestivo como un resultado de la oxidación de los nitratos (54), sin embargo, determinar el aporte de nitritos a partir de estas diferentes fuentes en condiciones normales es variable y por lo tanto, es difícil de interpretar; aunado a lo mencionado, el presente trabajo tuvo la limitación de que no se realizó encuesta de consumo ni determinación de los niveles lumbales de NO a nivel tracto gastrointestinal y no fue posible valorar si estas fuentes contribuyeron a los resultados de NO encontrados.

Se podría postular que la amlodipina incrementó los niveles séricos del NO endotelial, dado que la mayoría de los pacientes diabéticos recibían este medicamento como tratamiento antihipertensivo (55).

CONCLUSIONES

Se aporta valores de peroxidación lipídica y óxido nítrico que pudieran contribuir a una base de datos de referencia nacional; ya que en nuestro país existen pocas publicaciones que indiquen niveles séricos de estos parámetros, que evidencian el estado de estrés oxidativo. Se demostró que existe una alteración de estos parámetros en los pacientes diabéticos, pudiendo estas variaciones influir en múltiples funciones del organismo de tipo metabólica y funcional. Por otra parte los ácidos grasos Trans presentaron un porcentaje elevado en ambos grupos siendo significativamente más altos en los no diabéticos, lo que indica el consumo de alimentos que no son adecuados nutricionalmente. Las alteraciones de los valores bioquímicos presentadas por los pacientes estudiados pueden conducir a mantener, agravar o desencadenar patologías como la diabetes mellitus e hipertensión arterial entre otras, de tal manera que la determinación de estos parámetros pueden representar un apoyo para el diagnóstico temprano de la Diabetes Mellitus y contribuir a un mejor control de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Figuerola D. Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado, Medicina Interna, Farreras Rosean. 1993; Vol. II. Duodécima Edición, Editorial Doyma. 1882-1892.

2. Chapín LF. Diabetes. Capítulo Tres Publicación unidad de Diabetes. 2001. Segunda edición. 135-170.
3. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. 2007. *Diabetic Medicine*. (24): 451-63.
4. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2526-39.
5. Torres SH, De Sanctis JB, de L Briceno M, Hernandez N, Finol HJ. Inflammation and nitric oxide production in skeletal muscle of type 2 diabetic patients. *Endocrinol*. 2004; 181(3): 419-27.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Position statement. 2005. *Diabetes Care*. 28(1). 526-36.
7. Allain C, Poon L, Chan C. Enzymatic determination of total cholesterol. *Clin Chem*. 1974; 20: 470-7.
8. Folch J, Lees M, Sloane GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids 1956.
9. Cano C, Bermúdez V, Sulbarán G, R Morales R, Medina M, Amell A, Souki A, Ambard M, Núñez M, García D, Restrepo H, Vargas ME, Seyfi H, Cruz S. Influencia de la edad y el sexo en el balance oxidación/antioxidación. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2001. 20 (1):63-68.
10. Promega. Griess Reagent System. Technical Bulletin. 2000; No. 229.
11. Grundy SM, Cleeman J, C. Merz N, Brewer B, Clark LT, Hunninghake B, Pasternak R, Smith S, Stone N. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III Guidelines. (*Circulation*. 2004. 110:227-239).
12. Grundy SM, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, Gordon D, Krauss R, Savage P, Smith S, Spertus J, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an american heart association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005. *Circulation*. 112:0000-0000.
13. Díaz-Realpe J, Muñoz-Martínez J, Sierra-Torres C. Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular en Trabajadores de una Institución Prestadora de Servicios de Salud, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2007. 9-1. 64-75.
14. Cabalé V, MB, Meneau X, Núñez M, Miguélez R, Ferrer M, Rodríguez N L. Incidencia de las dislipidemias y su relación con la cardiopatía isquémica en la población del Policlínico "Héroes del Moncada" *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2005. [online], 21, 5-6.
15. Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Barrios V, Llisterri JL, Lou S, Matalí A, Banegas JR. Blood pressure findings in spanish dyslipidemic primary-care patients. *LIPICAP-PA Study*. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(8):825-32.
16. Smith SC Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007; 120(3 Suppl 1):S3-S11.
17. Gadi R, Samaha FF. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2007; 7(3):228-34.
18. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007; 120(3 Suppl 1):S12-8.
19. Yuan G, Al-Shali K, Hegele R. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007; 176 (8). 1113-20.
20. Grasas y aceites en la nutrición humana. Consulta FAO/OMS de expertos, Capítulo 9 - Enfermedades coronarias del y lipoproteínas. <http://www.fao.org/docrep/v4700s/v4700s0d.htm>
21. Lovejoy JC, Champagne CM, Smith SR, DeLany JP, Bray GA, Lefevre M, Denkins YM, Rood JC. Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism*. 2001; 50(1):86-92.
22. Bray G, Lovejoy J, Smith S, DeLany J, Lefevre M, Hwang D, Ryan DH, York D. The influence of different fats and fatty acids on obesity, Insulin Resistance and Inflammation. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10(2):142-8.
24. Wang L, Folsom A, Zheng Z, Pankow J, Eckfeldt J.H. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study^{1,2,3}. *Am J of Clin Nutri*. 2003; 78 (1), 91-98.
25. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*. 2006; 6(3):177-81.
26. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. 2001; 104(7):756-61.
27. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM, Ader M. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med*. 2007; 120(2 Suppl 1):S3-8; discussion S29-32.
28. Hermans MP. Diabetes and the endothelium. *Acta Clin Belg*. 2007; 62(2):97-101.
29. Paolisso G, Rizzo MR, Barbieri M, Manzella D, Ragno E, Maugeri D. Cardiovascular risk in type 2 diabetics and pharmacological regulation of mealtime glucose excursions. *Diabetes Metab*. 2003; 29(4 Pt 1):335-40.
30. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50(8):1593-602.
31. Odegaard AO, Pereira MA. Trans fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2006; 64(8):364-72.

32. Rozenn L, King I, Mozaffarian D, Sotoodehnia N, Rea T, Kuller L, Tracy P, Siscovick D. Plasma phospholipid trans fatty acids, fatal ischemic heart disease, and sudden cardiac death in older adults the cardiovascular health study. *circulation*. 2006; 114:209-15.
33. Kemeny Z, Recseg K, Henon G, Kovari K, Zwobada F. Deodorization of vegetable oils: prediction of trans polyunsaturated fatty acid content. *J Am Oil Chem Soc*. 2001; 78:973-79.
34. Baylin a, Kabagambe EK, Ascherio a, Spiegelman D, Campos H. High 18:2 trans-fatty acids in adipose tissue are associated with increased risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. *J Nutr*. 2003; 133:1186-1191.
35. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:202S-7S.
36. Obregón O, Lares M del C, Castro J, Garzazo G. Potencial de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en una población normal y en una población con diabetes mellitus tipo 2. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2004; 23 (1) .25-29.
37. Núñez Cayama R, Socarras Busot E, González A Z, Chávez J, Cano C, Amell GA, Suárez LG. Determinación de agentes antioxidantes séricos en diabéticos tipo 2. *Trabajo de investigación* 2001; 17 (4): 1-10.
38. Blanco R, Ruiz M, Sánchez M, Mendoza V. Lipoperóxidos, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Bioquímica*. 2004; 29 (4): 118-25.
39. Bubner D, Pérez M del R, Barboza M, Sorrentino M, Robinson A, Gisone P. Indicadores evolutivos y de recuperación medular en trasplante de médula ósea después de irradiación corporal total. *Medicina*. 2002; 62: 555-561.
40. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002; 321(1-2):89-96.
41. Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes M. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed* 2001; 20 (2):93-98.
42. Rosenkranz A, Lob H, Breitenbach T, Berkels R, Roesen R. Endothelial antioxidant actions of dihydropyridines and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Pharmacol*. 2006; 529(1-3): 55-62
43. Medvedev IN, Gromnatskii NI. Effect of amlodipine on intravascular thrombocyte activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Klin Med (Mosk)*. 2005; 83(2):37-40.
44. Mason RP, Trumbore MW, Mason PE. Membrane biophysical interaction of amlodipine and antioxidant properties. *Drugs*. 2000; 59 Spec No 2:9-16.
45. Ozorio F, Frode T, Santos M, Y. Evaluation of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxide metabolites, and lipids as inflammatory markers in Type 2 diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*. 2006; Article ID 39062, 1-7.
46. Ferlito S, Gallina M. Nitrite plasma levels in type 1 and 2 diabetics with and without complications. *Minerva Endocrinol*. 1999; 24(3-4):117-21.
47. Matata BM, Galinanes M. Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery. *Diabetes*. 2001; 50(11): 2603-10.
48. Santilli F, Cipollone A, Mezzetti F, Chiarelli F. The role of nitric oxide in the development of diabetic angiopathy. *Horm Metab Res* 2004; 36: 319-35.
49. Chiarelli F, Cipollone F, Romano S, Tumini F, Costantini L, Ricco, Pomilio M, Pierdomenico SD, Marini M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. *Diabetes*. 2000; 49, 7:1258-63.
50. Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, İşimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: Effects of glycemic control. *Clin Biochem*. 2001; 34(1):65-70.
51. Piatti PM, Monti LD, Zavaroni I, Valsecchi G, Van Phan C, Costa S, Conti M, Sandoli EP, Solerte B, Pozza G, Pontiroli AE, Reaven G. Alterations in nitric oxide/cyclic-GMP pathway in nondiabetic siblings of patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85 (7):2416-20.
52. Lundberg J and Weitzberg E. NO generation from nitrite and its role in vascular control. *Arterioscler, Thromb, and Vasc Biol*. 2005; 25:915.
53. Lundberg J, Weitzberg E, Cole J, Benjamin N. *Nature Reviews Microbiology*. Nitrate, bacteria and human health. 2004; 2:593-602.
54. Sobko T, R C, Reinders C, Norin E, Midtvedt T, Gustafsson L, Lundberg J. Gastrointestinal nitric oxide generation in germ-free and conventional rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 287 (5):993-7.
55. Berkels R, Taubert D, Bartels H, Breitenbach T, Klaus W, Roesen R. Amlodipine Increases Endothelial Nitric Oxide by Dual Mechanisms. *Pharmacology*. 2004. 70:39-45.