

Niveles séricos de la Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP) y perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2. Unidad de diabetes, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera



Katherine Viviana Sandoval¹; María Belén Scovino¹; María Alejandra Yunez¹; Julio César González¹
Dora Cristina González¹; Nidia González².

RESUMEN

Niveles Sericos de Proteina Transportadora de Esteres de Colesterol (Cetp) y perfil lipídico de pacientes diabeticos tipo 2. Unidad de diabetes, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (Chet).

La Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP), enzima que juega un rol importante en el transporte reverso del colesterol, ha sido asociada con aterosclerosis; sin embargo no se tiene claro su papel en las alteraciones del perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2. Por este motivo en el presente estudio se determinaron los niveles séricos de CETP, y el perfil lipídico en 33 pacientes de sexo masculino con diabetes tipo 2, en edades comprendidas entre 40 y 65 años, que asistieron a la consulta de la Unidad de diabetes de la CHET. El grupo control estuvo constituido por 30 sujetos no diabéticos, normolipémicos, del mismo sexo y en el mismo rango de edad. La concentración sérica de CETP fue determinada por inmunoensayo de fase sólida (ELISA) utilizando un kit comercial, el cual no reporta valores de referencia por ser sólo para uso de investigación; y el perfil lipídico por métodos enzimáticos-colorimétricos. Resultados: para el grupo de diabéticos la concentración promedio \pm desviación estándar de CETP fue $2,4 \pm 0,56 \mu\text{g/mL}$ y para los controles $2,63 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$, encontrándose ambos dentro de los valores reportados por otros investigadores no observándose diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,05$). En cuanto al perfil lipídico los pacientes diabéticos mostraron valores normales, con promedios de $183,9 \pm 32,45 \text{ mg/dL}$ para el colesterol, $44,46 \pm 7,05 \text{ mg/dL}$ para HDL-c, $114,61 \pm 10,50 \text{ mg/dL}$ para, LDL-c y $38 \pm 3,93 \text{ mg/dL}$

para las VLDL-c, observándose sólo un aumento en los niveles de triacilglicéridos con un promedio de $211,48 \pm 137,54 \text{ mg/dL}$ ($\pm \text{DE}$). Para el grupo control dichos niveles se encontraron dentro del rango de referencia. Conclusión: La alteración del perfil lipídico observada en los pacientes diabéticos tipo II (aumento de los triacilglicéridos) no guardó relación con los niveles séricos de CETP.

Palabras claves: Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP); diabetes mellitus no insulino dependiente; perfil lipídico.

ABSTRACT

Serum Levels of Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) And lipid profile of type 2 diabetic patients. Diabetes unit, Hospital City Dr. Enrique Tejera (Chet).

Cholesterol ester transfer protein (CETP), an enzyme that plays an important role in the reverse transport of cholesterol, has been associated with atherosclerosis; however, its role in alterations of lipid values in type 2 diabetic patients is unclear. For this reason, the purpose of this study was to determine serum levels of CETP, and lipid values of 33 male patients with type 2 diabetes, aged 40-65 who attended the outpatient clinic of the Diabetes Unit at CHET. The control group consisted of 30 diabetic normolipemic subjects of the same sex and in the same age range. Serum concentration of CETP was determined using a commercial kit for solid phase immunoassay (ELISA), which does not report reference values since it is only meant for research purposes. For lipid values, enzymatic-colorimetric methods were used. Results: in the diabetic group, average concentration \pm standard deviation of CETP was $2.4 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$, and in the control group $2.63 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$, both being in agreement with results reported by others researchers. No significant differences were observed between both groups ($p < 0.05$). Diabetic patients had normal lipid values, averaging $183.9 \pm 32.45 \text{ mg/dL}$ for cholesterol, $44.46 \pm 7.05 \text{ mg/dL}$ for HDL-c, $114.61 \pm 10.50 \text{ mg/dL}$ for LDL-c, and $38 \pm 3.93 \text{ mg/dL}$ for VLDL-c. Just an increase in triacylglyceride levels

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis.

E-mail: Labrefgm@telcel.net.ve.

Telf.: 8421231. ²Ciudad hospitalaria Enrique Tejera. Insalud.

Financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad de Carabobo; Ayuda menor No. CDC-UC 8772. y el Laboratorio Clínico de Referencia González Martínez.

Recibido: Noviembre 2002 • **Aprobado:** Febrero 2003

was observed, which averaged 211.48 ± 137.54 mg/dL ($\bar{x} \pm DE$). Control group levels were within the reference range. Conclusion: The alteration of lipid values (increase of triacylglycerides) observed in type 2 diabetic patients was not related to serum levels of CETP.

Key words: Cholesterol ester transfer protein (CETP); non-insulin-dependent diabetes mellitus, lipid values.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un síndrome crónico producido por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, o por una insensibilidad de los tejidos periféricos a la acción insulínica, las cuales traen como consecuencia una hiperglicemia persistente, acompañada de alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico que posteriormente pueden producir lesiones vasculares, afectando a grandes y pequeños vasos (1).

Actualmente se conoce que la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), afecta aproximadamente al 90% de la población diabética. Esta generalmente se inicia después de los 40 años de edad y sus mecanismos etiopatogénicos no son muy claros, la mayoría de los pacientes no presentan déficit en la secreción de insulina, al contrario se observa con frecuencia una hiperinsulinemia y una falta de respuesta de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona, presentando además altos niveles de lípidos en sangre, es decir, hiperlipidemia (2).

La hipertrigliceridemia es la hiperlipidemia más común en este tipo de pacientes, ésta se debe a que la tasa de producción de triacilglicéridos a partir de las VLDL se incrementa aún más, ya que la disminución de la acción de la insulina provoca una reducción del catabolismo de estas partículas. Esto se debe a que la tasa de eliminación de estas lipoproteínas es inversamente proporcional a la glicemia. De igual modo una acción disminuida de la insulina conlleva a la actividad limitada de la lipoproteín lipasa, lo que provoca un aumento de las VLDL por la acumulación de triacilglicéridos en estas partículas (3).

Está demostrado que perfiles lipídicos anormales, principalmente niveles elevados de colesterol en sangre y especialmente altos niveles LDL-c, están íntimamente relacionados con la formación de placas ateroscleróticas y el riesgo de padecer enfermedades cardíacas, lo cual representa una de las principa-

les causas de muerte en nuestro país, es por esto que el perfil lipídico es valorado y utilizado como parámetro de determinación sistemática de esta enfermedad (4).

En vista de la relevancia que tiene este problema de salud pública, innumerables investigaciones se han centrado en estudiar los factores que afectan el perfil lipídico normal, siendo un área poco explorada, la determinación de los niveles séricos de la enzima Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP), la cual participa en el metabolismo de los lípidos, principalmente en el transporte inverso del colesterol, cambiando partículas de colesterol esterificado de las HDL-c, por triglicéridos esterificados en las lipoproteínas que contienen apo B (LDL y VLDL), lo que al parecer no confiere ningún beneficio al ser humano (5) (6).

La CETP plasmática puede mediar la transferencia o intercambio de una variedad de lípidos hidrofóbicos entre las lipoproteínas del plasma, estimulando la transferencia de colesterol esterificado hacia el interior de las VLDL y de triacilglicéridos hacia el interior de las HDL-c. Marton y Zilversmit observaron que la CETP puede mediar la transferencia neta de lípidos por la estimulación del intercambio de ésteres de colesterol y triacilglicéridos. Por ejemplo mediando el intercambio del colesterol esterificado de las HDL-c por triacilglicéridos de las VLDL (7).

Se han descrito tres potentes mecanismos de transferencias de lípidos mediados por CETP, todos muestran sitios de enlace para lípidos en la molécula de CETP como intermediaria en el proceso de transferencia (7).

El primer mecanismo muestra la CETP actuando como un libre transportador de lípidos entre las lipoproteínas.

El segundo involucra la formación de un complejo ternario de donante-aceptor de lipoproteínas-CETP.

El tercer mecanismo también ocurre en un complejo ternario pero este involucra un dímero de CETP que puede ayudar a formar los sitios de unión de las lipoproteínas a la CETP.

Desde décadas recientes algunos investigadores se han dedicado a estudiar el papel que juega esta enzima en el metabolismo de los lípidos y si contribuye o no con la salud de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; Castle y col. (8), realizaron una investigación en roedores, que presentaban un modelo de diabetes mellitus no insulino dependiente, la información obtenida en esta investigación respalda la premisa de que la CETP interviene en la aparición de bajos niveles de

HDL-c acompañados de hipertrigliceridemia en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

Tan y col.(9), realizaron una investigación con el propósito de definir el papel que desempeñan las enzimas lipolíticas (lipasa hepática y lipoproteína lipasa) y la CETP, en la determinación de la distribución de las subfracciones de LDL en dichos pacientes. Los datos obtenidos respaldan la hipótesis en la que los triglicéridos plasmáticos influyen las partículas de LDL a través de un ciclo de intercambio lipídico por la vía de acción de la CETP, de este modo las partículas de LDL se enriquecen de triacilglicéridos y así son atacadas por la lipasa hepática, para producir una población de partículas de LDL de baja densidad y pobres en lípidos.

Masumi y col.(10), estudiaron el aumento de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y los cambios en el metabolismo lipídico, en el inicio de la terapia con insulina. Para ello estudiaron 40 pacientes con diabetes tipo 2, con edades comprendidas entre 61 y 63 años, sin haber tenido un tratamiento anterior con insulina. Ellos evaluaron si la insulina aumenta los niveles séricos de la CETP y si ese aumento, es aterogénico. Encontraron que en el comienzo de la terapia con insulina hubo aumento de la CETP, sin cambios en el metabolismo de los lípidos, no observando una diferencia significativa entre la CETP y los lípidos, incluyendo las HDL-c. Basados en los cambios observados concluyeron que la CETP, por sí sola, no tiene efecto aterogénico y que el aumento, no exagerado de esta enzima a consecuencia de una terapia apropiada de insulina, no puede ser aterogénico.

Zhuang y col.(11), realizaron un estudio en el que determinaron las concentraciones séricas de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) en sujetos chinos sanos y en pacientes con enfermedades cardio-cerebrovasculares. La población estuvo dividida en tres grupos: 1128 sujetos sanos, 117 sujetos con infarto al miocardio leve y 110 sujetos con infarto al miocardio fuerte. En este estudio determinaron los niveles séricos de la enzima y el perfil lipídico de estos pacientes, encontrando una concentración de la CETP de $1,84 \pm 1,55 \mu\text{g/mL}$ para el grupo de sujetos sanos, siendo significativamente más alta en los pacientes infartados que en los sujetos sanos ($1,98 \pm 1,68 \mu\text{g/mL}$). Los datos obtenidos revelan que no se encontró relación entre la concentración de la CETP y la concentración de lípidos en pacientes con infarto al

miocardio ni en los sujetos sanos.

No obstante, todavía no se tiene claro el papel específico que juega la CETP en el metabolismo lipídico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, se piensa que los niveles séricos de esta enzima, podrían estar aumentados, cuando estos cursan con hiperlipidemia, pudiendo incrementar el riesgo que tiene de sufrir aterosclerosis temprana y enfermedades coronarias (12). Por lo tanto la determinación de los niveles séricos de esta enzima pudiera contribuir al pronóstico de estos pacientes.

Por lo explicado anteriormente, y en vista de que no se han reportado trabajos de investigación, en nuestro país, en los cuales se determinen los niveles séricos de la CETP en pacientes diabéticos tipo 2, se considera importante determinar los niveles de esta enzima y el perfil lipídico para así aportar información en cuanto a la relación existente entre estos dos parámetros.

METODOLOGÍA

Población y Muestra:

La población estuvo constituida por pacientes diabéticos tipo 2, de sexo masculino, con edades comprendidas entre 40 y 65 años, que asistieron a la unidad de diabetes de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera del estado Carabobo.

La muestra la conformaron 33 pacientes, diabéticos tipo 2, de sexo masculino, con edades comprendidas entre 40 y 65 años, que asistieron a la unidad de diabetes de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera en el período comprendido entre Abril y Julio del año 2002.

El grupo control lo conformaron 30 sujetos, no diabéticos, normolipémicos, aparentemente sanos, del mismo sexo y rango de edad.

Toma de Muestra:

De los pacientes que asistieron a la unidad de diabetes de la CHET, durante el período comprendido entre Abril y Julio del 2002, se seleccionaron aquellos diabéticos tipo 2, de sexo masculino, con una edad comprendida entre 40 y 65 años, a quienes se les practicaron los análisis.

Para la toma de muestra del grupo control se citaron 30 sujetos no diabéticos, de sexo masculino, con

una edad comprendida entre 40 y 65 años al laboratorio de referencia González Martínez.

Se tomaron 10 mL de sangre venosa, a nivel del pliegue del codo, y se colocaron en tubos de ensayo de 13x100 sin anticoagulante; posteriormente estos tubos se centrifugaron para obtener los respectivos sueros, los cuales fueron utilizados para realizar las determinaciones bioquímicas correspondientes (niveles séricos de la CETP, perfil lipídico, y glicemia). Las muestras obtenidas fueron trasladadas al laboratorio de referencia González Martínez, donde se congelaron a -70°C hasta el momento del análisis.

Determinaciones Bioquímicas:

Concentración sérica de CETP:

Se determinaron los niveles séricos de la enzima CETP utilizando un inmunoensayo de fase sólida (ELISA) de la casa comercial Wako Diagnostics, el cual está basado en la técnica de sandwich directo. La muestra fue tratada con una solución de pre-tratamiento, la cual contiene detergente (dodecyl sulfato de sodio), que libera la CETP unida a las lipoproteínas. Durante la primera incubación la molécula de CETP presente en la muestra reaccionó con un anticuerpo monoclonal (CETP-4) unido a la placa. En un segundo paso otro anticuerpo monoclonal marcado con HRP (Peroxidasa) se unió al complejo formado por el primer anticuerpo y la CETP. Se detectó usando peróxido de hidrógeno y el cromógeno orto-phenylendiamine. La reacción fue detenida por medio de ácido sulfúrico, dando un punto final colorimétrico que se leyó espectrofotocolorimétricamente a 490-492 nm. La actividad de la enzima unida a la fase sólida es proporcional a la concentración de la CETP presente en la muestra.

Valores de Referencia: la casa comercial Wako recomienda no utilizar este kit para determinaciones diagnósticas. Sólo para uso de investigación, por lo que no hay valores de referencia establecidos

Triacilglicéridos:

La determinación cuantitativa de triacilglicéridos en suero se realizó por el método GPO/PAP del estuche comercial Labkit. Los triacilglicéridos séricos son hidrolizados por la enzima lipasa y llevados a glicerol, este es fosforilado por el ATP a glicerol-3-fosfato (G3P) + ADP por la glicerol kinasa. El G3P es convertido en dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido

de hidrógeno por la acción de la G.P.O. El peróxido de hidrógeno por la acción de la peroxidasa produce un color rosado. Se lee la absorbancia a 485 nm.

Valores de Referencia: 36 – 165 mg/dL

Colesterol:

Se determinó la concentración sérica de colesterol por el método CHOP-PAP utilizando el estuche comercial LabKit. Los ésteres de colesterol presentes en la sangre son hidrolizados por la enzima colesterol esterasa, y posteriormente oxidados por la colesterol oxidasa, produciéndose agua oxigenada, ésta se detecta con el sistema Trinder observándose un color rosado, cuya intensidad es proporcional a la concentración del colesterol. Se lee a 500 nm.

Valores de Referencia: 150-200 mg/dL

Fracciones lipoproteicas:

Por otra parte, la determinación de las fracciones lipoproteicas en suero se llevó a cabo utilizando el estuche comercial LabKit. La separación de las HDL-c de las otras lipoproteínas presentes en el suero se logró mediante la precipitación de las LDL-c, VLDL-c y Quilomicrones con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotúngstico e iones de magnesio. En el sobrenadante quedan sólo HDL-c. Se siguió la siguiente técnica:

- Para obtener el sobrenadante de las HDL-c, en un tubo de centrífuga se colocó: 0,25 mL de suero y 0,5 mL de reactivo precipitante, se agitó enérgicamente durante 10 segundos y se dejó reposar por 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se centrifugó a 3500 r.p.m. por 15 minutos. Se mide el colesterol utilizando el método ya descrito.

Valores Normales: Hombres: >55 mg/dL

Mujeres: >65 mg/dL

- Para el sobrenadante de las LDL-c, en un tubo de centrifuga se colocaron: 100 mL de reactivo precipitante y 200 mL de suero, se agitó fuertemente, se dejó en reposo por 15 minutos y se centrifugó a 2400 r.p.m. durante 15 minutos. Se mide el colesterol según el método ya descrito.

- La concentración de las LDL-c y las VLDL-c se determinarán por diferencia entre colesterol total, triacilglicéridos y HDL-c y entre HDL-c y LDL-c respectivamente.

Valores de Referencia de las LDL-c: <150 mg/dL

Valores de Referencia de las VLDL-c: Hombres: 30 mg/dL

Mujeres: <30 mg/dL

Glucosa:

La determinación de los niveles de glucosa sanguínea se realizó como prueba complementaria para corroborar la presencia de hiperglicemia en los pacientes diabéticos tipo 2 y para descartar la misma en el grupo control.

Se empleó el método enzimático GOD-PAP de la casa comercial LabKit, en el cual la glucosa oxidasa reacciona específicamente con la glucosa de la muestra en estudio y se obtiene un compuesto de color rojo. Se lee la absorbancia a 510 nm.

Valores de referencia: 70 – 110 mg/dL

Análisis Estadístico:

Los resultados se presentaron mediante la elaboración de tablas estadísticas. Se calcularon medidas de tendencia central (media aritmética), y medidas de dispersión (desviación estándar, error estándar). Se realizó la comparación de promedios para muestras individuales utilizando la t de Student y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Para esto se utilizó el programa StatGraphics 2,6 el cual se corrió en una computadora PC 486.

RESULTADOS

En esta investigación se determinaron los niveles séricos de la CETP y el perfil lipídico a un grupo de pacientes constituido por 33 hombres, con edades comprendidas entre 40 a 65 años, con diagnóstico de diabetes tipo 2, que asistieron a la consulta de la Unidad de diabetes de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, en el período comprendido entre Abril y Julio del año 2002. De igual manera se determinaron los niveles séricos de la CETP a un grupo control, constituido por 30 sujetos no diabéticos, normolipémicos, con características similares al grupo de pacientes en lo que se refiere a edad y sexo. Cabe destacar que a cada uno de los integrantes de este grupo, se les realizó un perfil lipídico, con la finalidad de corroborar que estos niveles se encontraran dentro del valor de referencia.

TABLA 1. Niveles séricos de la CETP y perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2. Unidad de diabetes de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia, 2002.

	($\bar{x} \pm DE$)	Valores de referencia
CETP ($\mu\text{g/mL}$)	2,4 \pm 0,56	–
Triacilglicéridos (mg/dL)	211,48 \pm 137,54	36 – 165
Colesterol (mg/dL)	183,9 \pm 32,45	150 – 200
HDL-c (mg/dL)	40,87 \pm 7,47	>55
LDL-c (mg/dL)	104,90 \pm 30,51	<150
VLDL-c (mg/dL)	38 \pm 3,93	<30

Fuente: datos obtenidos en la investigación. (n=33).

La tabla 1 representa los valores medios y desviaciones estándar de las variables analizadas en los pacientes diabéticos tipo 2, observándose para los niveles séricos de la CETP un promedio de 2,4 \pm 0,56 mg/mL, los niveles de triacilglicéridos con un valor promedio de 211,48 \pm 137,54 mg/dL. Los niveles de colesterol arrojaron un valor promedio de 183,9 \pm 32,45 mg/dL, y en las fracciones lipoproteicas (HDL-c, LDL-c y VLDL-c) se encontraron valores promedios de 40,87 \pm 7,47 mg/dL, de 104,90 \pm 30,51 mg/dL y de 38 \pm 3,93 mg/dL respectivamente.

TABLA 2. Niveles séricos de la CETP y perfil lipídico del grupo control. Valencia, 2002.

	($\bar{x} \pm DE$)	Valores de referencia
CETP ($\mu\text{g/mL}$)	2,63 \pm 0,71	–
Triacilglicéridos (mg/dL)	147,53 \pm 13,84	36 – 165
Colesterol (mg/dL)	166,21 \pm 14,85	150 – 200
HDL-c (mg/dL)	44,46 \pm 7,05	>55
LDL-c (mg/dL)	114,61 \pm 10,50	<150
VLDL-c (mg/dL)	16 \pm 1,96	<30

Fuente: datos obtenidos en la presente investigación. (n=30).

En la tabla 2 se observan los valores promedios y desviaciones estándar de las variables analizadas en el grupo control. El valor promedio obtenido para la concentración sérica de la CETP fue de 2,63 \pm 0,71 $\mu\text{g/mL}$; es de hacer notar que los valores promedios de cada una de las variables del perfil lipídico se encon-

traron dentro del rango de referencia establecido, lo que corrobora que el grupo control era normolipémico.

TABLA 3. Valores promedios ($\bar{X} \pm DE$) de los niveles séricos de la CETP de los pacientes diabéticos tipo 2 y del grupo control.
Unidad de diabetes de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia, 2002.

	Pacientes n=33	Control N=30	t	p
CETP $\mu\text{g/mL}$	2,4 \pm 0,56	2,63 \pm 0,71	0,2925	0,7708

Fuente: datos obtenidos en la presente investigación. Cálculos realizados mediante la utilización del estadístico t de Student. ($p < 0,05$)

En la Tabla 3 se observan los valores promedio de los niveles séricos de la CETP de los pacientes diabéticos tipo II y del grupo control. Al comparar estadísticamente los promedios de los niveles séricos de la CETP de ambos grupos, no se observó diferencia significativa entre ellos.

TABLA 4. Valores promedios ($\bar{X} \pm DE$) de los niveles séricos de la CETP en pacientes diabéticos tipo 2, clasificados de acuerdo a sus niveles séricos de triacilglicéridos.
Unidad de diabetes de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, 2002.

	CETP ($\bar{X} \pm DE$)	t	p
Triacilglicéridos 36 – 165 mg/dL	2,36 \pm 0,75		
Triacilglicéridos >165 mg/dL	2,5 \pm 0,59	-0,45	0,658

Fuente: datos obtenidos en la presente investigación calculados mediante la utilización del estadístico t de Student ($p < 0,05$).

La tabla 4 representa el promedio \pm desviación estándar de los niveles séricos de la CETP de los pacientes diabéticos tipo 2 agrupados de acuerdo a sus niveles de triacilglicéridos, observándose un valor promedio de la CETP de 2,36 \pm 0,75 $\mu\text{g/mL}$ para los pacientes que se encontraban con una concentración de triacilglicéridos normal; y de 2,5 \pm 0,75 $\mu\text{g/mL}$ para aquellos que presentaron una concentración de triacilglicéridos aumentada, no encontrándose diferencia significativa entre ambos grupos. Cabe destacar

que el promedio \pm desviación estándar de triacilglicéridos para el grupo que presentaba hipertrigliceridemia fue de 319,6 \pm 139,1 mg/dL.

TABLA 5. Correlación entre los niveles séricos de CETP y el perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2.
Unidad de diabetes Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia 2002.

	r	
Triacilglicéridos	-0,0671	n.s
Colesterol	-0,1321	n.s
HDL-c	0,261	n.s
LDL-c	-0,3116	n.s
VLDL-c	0,0378	n.s

Fuente: coeficiente de correlación de pearson (r) calculado con los datos obtenidos en la presente investigación. (n=33). n.s= no significativo ($p < 0,05$).

La tabla 5 representa la correlación entre el valor promedio de la CETP y los valores promedios del perfil lipídico de los pacientes diabéticos, observándose sólo una correlación positiva entre los niveles de HDL-c y la CETP, indicando esto una correlación directa entre dichas variables; por el contrario se encontró que existe una correlación inversa entre la concentración de CETP y el resto de las variables determinadas a los pacientes. Cabe destacar que las correlaciones obtenidas en la muestra analizada, no son representativas para la población, tomando como nivel de significancia $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

La Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP), es una enzima que juega un papel importante en el transporte reverso del colesterol y que ha sido asociada al desarrollo de la aterosclerosis. Esta enzima regula la transferencia de colesterol esterificado, desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) hacia las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y de muy baja densidad (VLDL-c) y al mismo tiempo, introduce partículas de triacilglicéridos de las LDL-c y VLDL-c dentro de las partículas de HDL-c, dando como resultado una población de HDL-c ricas en triacilglicéridos y poblaciones de LDL-c y VLDL-c ricas en ésteres de colesterol (6) (13) (14).

Es importante resaltar que estudios previos sugieren que existen 2 hipótesis con respecto a la relación que existe entre la concentración de la CETP y la aterosclerosis. La primera señala que niveles aumentados de la CETP son aterogénicos (10) (15), esto basado en el hecho de que pacientes que presentan aumento de la enzima muestran niveles altos de LDL-c y disminuidos de HDL-c, lo que es bien conocido como un factor aterogénico. La segunda hipótesis sugiere que un aumento de la CETP no se relaciona con la aterosclerosis, basado esto en el hecho de que no todos los pacientes con niveles disminuidos de la CETP son protegidos contra la enfermedad.

En el presente trabajo se evaluaron los niveles séricos de la CETP y el perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2, con el propósito de determinar si las alteraciones del perfil lipídico que presentan estos pacientes, están relacionados con los niveles séricos de la CETP, tal y como lo estudio Masumi (10).

Los datos obtenidos en la presente investigación revelan que en 33 pacientes diabéticos tipo 2, de sexo masculino, el valor promedio de los niveles séricos de la CETP fue de $2,4 \pm 0,56$ mg/mL ($\bar{x} \pm DE$). Asimismo se observó que los valores de la CETP obtenidos en el grupo control, constituido por 30 sujetos no diabéticos, normolipémicos, fue $2,63 \pm 0,71$ μ g/mL ($\bar{x} \pm DE$). Al comparar este valor con el obtenido en los pacientes diabéticos no se observó diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,7708$).

Estos valores coinciden con los resultados obtenidos en la investigación realizada por Zhuang (11), en una amplia población constituida por 1128 sujetos sanos, en la que reportan una concentración de la CETP con un rango de 0,29 a 3,39 mg/mL. De igual manera, Guyard-Dangremont en 1994 (16), evaluó 27 sujetos sanos normolipémicos, encontrando valores de la CETP comprendidos entre 2,18 a 3,36 mg/mL. Tomando en cuenta que ambos autores evaluaron sujetos sanos, se considera que los 33 pacientes diabéticos estudiados en este trabajo, no presentaban alteraciones en los niveles de la CETP.

Con respecto a las determinaciones bioquímicas realizadas a los pacientes diabéticos tipo 2, se pudo observar un aumento en los niveles séricos de triacilglicéridos, cuyo valor promedio fue de $211,48 \pm 137,54$ mg/dL, encontrándose los valores promedios del resto de los parámetros del perfil lipídico (colesterol total y sus fracciones) dentro del rango de referencia

establecido. Esto coincide con el estudio realizado por Cuneo, en el año 2001 (17), que señala que las anomalías del perfil lipídico que se detectan con mayor frecuencia en diabéticos tipo 2 consisten en una leve o moderada hipertrigliceridemia presente en casi un 40% de los enfermos.

Es sabido, que la insulina promueve la actividad de una enzima que se encarga de la hidrólisis de los triacilglicéridos, conocida como lipoprotein lipasa (LPL). La alteración de los triacilglicéridos en los pacientes diabéticos tipo 2 puede ser explicada por una disminución de la actividad de esta enzima, debido a la resistencia a la insulina que estos presentan, lo que conlleva a una acumulación de los triacilglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta alteración se debe principalmente a un aumento de los ácidos grasos libres en el plasma, lo que produce un incremento de la secreción hepática de las VLDL-triacilglicéridos, siendo esta la principal causa de la hipertrigliceridemia (18).

Con la finalidad de descartar que la alteración que presentaban los pacientes diabéticos tipo 2 a nivel de los triacilglicéridos, pudiera estar relacionada con variaciones en los niveles de la CETP, se relacionaron ambas variables, encontrándose que el aumento de triacilglicéridos que presentaron éstos, no guardó relación con los niveles de la enzima, debido a que no se observó diferencia significativa en cuanto a los niveles séricos de la CETP de los pacientes diabéticos tipo 2, cuando estos presentaban niveles de triacilglicéridos normales y por encima del rango establecido.

Por otra parte, se pudo establecer una relación entre los niveles séricos de la CETP y los niveles de colesterol y sus fracciones lipoproteínas (HDL-c, LDL-c y VLDL-c), observándose una débil correlación positiva entre la concentración de la CETP y los niveles de HDL-c, lo que sugiere que a mayor concentración de la CETP mayor concentración de HDL-c. Sin embargo, la bibliografía consultada refiere que altas concentraciones de la CETP han sido asociadas a disminución de la concentración de las HDL-c (10) (15) (19).

Del mismo modo se observó que la relación existente entre la concentración de la CETP y las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) fue débil y negativa, es decir, que sugiere una tendencia de que al aumentar la concentración de la CETP disminuye la concentración de dicha variable. Los resultados obtenidos parecen indicar que la alteración del perfil lipídico (aumento de los triacilglicéridos) presente en los pacientes diabéticos tipo 2 analizados en la presente investigación

no produce variaciones en los niveles séricos de la Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP), tal y como lo revelan Zhuang y col., (2000)(11), quienes encontraron en su trabajo que no existía relación entre la concentración de la CETP y la concentración de los lípidos plasmáticos, sugiriendo además que sea un factor genético el que controle esta alteración. En vista de todos estos hallazgos se recomienda continuar el estudio con una población más amplia de pacientes diabéticos tipo 2 y evaluar un mayor número de sujetos sanos normolipémicos, con el fin de obtener valores de referencia para la CETP en nuestra región.

BIBLIOGRAFÍA

- Farreras, P. (1992). **Medicina Interna**. Duodécima edición. Ediciones Doyma. 15:1882-1911.
- Stewart, M; Laker, M and Alberti, M. (1994). The contribution of lipids to coronary heart disease in diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine*. 236:41-46.
- Brandi, P. (1998). Diabetes mellitus and dislipidemias. *Canadian Journal of Diabetes Care*. 22(4):28-38.
- Lenhinger. (1995). **Principios de Bioquímica Segunda edición**. Ediciones Omega.20:642-684.
- Lagrost, L. (1994). Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity review of in vitro and in vivo studies. *Biochem Biophys Acta*. 1215:209-36.
- Tall, A. (1995). Plasma lipid transfer proteins. *Ann Rev Biochem*. 64:235-57.
- Tall, A. (1993). Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J lipid Res*. 34:1255-1274.
- Castle, C; Kuiper, S; Blake, W; Paigen, B; Marotti, K and Melchior, G. (1998). Remodeling of the HDL in NIDDM: fundamental role for cholesteryl ester transfer protein. *American Physiological Society*. 274:E1091-1098.
- Tan, K.C.B., Shiu S.W. and Chu. B.Y.M (1999). Roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein in determining low density lipoprotein subfraction distribution in Chinese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Elsevier Atherosclerosis*. 145:273-278.
- Masumi, A. (2001). Increased cholesteryl ester transfer protein and changes in lipid metabolism from initiating insulin therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 947:356-61.
- Zhuang, Y; Wang, J; Qiang, H; Li, Y; Lui, X; Li, L and Chen, G. (2001). Serum cholesteryl ester transfer protein concentration in healthy Chinese subjects and cardio-cerebrovascular disease patients. *Clin Chim. Acta*. 305:19-25.
- Dunn, Fl. (1990). Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes metabolism.Rev*. 6:47- 61.
- Inazu, A; Koizumi J and Mabuchi, H.(2000). Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 11:389-96.
- MacLean, P; Tanner, Ch; Houmard, J and Barakat, H. (2001). Plasma Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity is not linked to insulin sensitivity. *Metabolism*. 50:783-788.
- Bagdade, J. (1994). Intraperitoneal insulin therapy corrects abnormalities in cholesteryl ester transfer protein and lipoprotein lipase activities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb*. 14:1933-1939.
- Guyard-Dangremont, V; Lagrost, L; Gambert, P and Lallemand, C. (1994). Competitive enzyme-linked immunosorbent assay of the human cholesterylester transfer protein (CETP). *Clin Chim. Acta*. 231:146-60.
- Cuneo, C. (2001). Lipoproteínas de alta densidad (HDL) y enfermedad coronaria. *Rev Fed Arg Cardiol*. 30:103-111.
- Giorgi, A. (1990). Hiperlipoproteinemias secundarias. *Avances en Dislipoproteinemia*. Fascículo 5:59-73.
- Kiyohara, T; Kariyama, R; Zamma, S; Inazu, A; Koizumi, J; Mabuchi, H and Chichibu, K. (1998). Enzyme immunoassay for cholesteryl ester transfer protein in human serum. *Clin Chim Acta* 271:109-18.