

# ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPÍDICO Y DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES INFANTO JUVENIL

*Dr. Peter Gunczler*

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas. Venezuela.

Numerosos estudios han establecido que la diabetes representa un factor de riesgo importante en la aparición de patología cardiovascular. Existe controversia en la literatura en cuanto al tiempo de presentación de las complicaciones micro y macrovasculares, posterior al debut de la diabetes.

Las patologías cardiovasculares son la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tanto de la Tipo 1, como en la Tipo 2 y hoy en día se conoce que las complicaciones cardiovasculares aumentan cuando se asocian a factores de riesgo aparte de la hiperglicemia como lo son: la dislipidemia y la hipertensión arterial. Este aumento en el riesgo no puede ser explicado únicamente por la presencia de enfermedad coronaria y de hipertensión arterial, por lo que se ha sugerido la presencia de la llamada "Cardiomiopatía diabética" la cual da lugar a una disfunción sistólica o diastólica. La patología del miocardio en la diabetes generalmente ocurre en forma temprana, durante el curso de la enfermedad, sobretodo alterando la función diastólica, pero manteniendo en un inicio las dimensiones de la aurícula y ventrículo izquierdo normales.

Estudios recientes han demostrado que pacientes diabéticos pueden presentar lesiones vasculares ateroscleróticas tempranas, que están compuestas de una degeneración grasa y de un endurecimiento de la pared arterial. Este endurecimiento de la arteria se presenta en adolescentes y adultos jóvenes con DM Tipo 1, correlacionado con albuminuria e hipertensión arterial. Sin embargo existen reportes contradictorios en la literatura con respecto a trastornos del endotelio y diabetes.

Todavía hoy en día no están claras las causas específicas de la dislipidemia en el paciente diabético. Se han reportado niveles elevados de colesterol y triglicéridos en adolescentes y adultos jóvenes con diabetes, no relacionados aparentemente al control metabólico y/o a micro-albuminuria; sin embargo también han sido descritos niveles normales de lípidos en adolescentes con DM Tipo 1 de corta duración.

La lipoproteína (a) ha sido utilizada como marcador plasmático en individuos con riesgo aumentado para

enfermedad cardiovascular, esta es una lipoproteína aterogénica independiente, y al igual que en las dislipidemias típicas, los niveles de lipoproteína (a) reportados en la literatura son variados en el caso de los jóvenes con diabetes mellitus tipo 1.

## RESULTADOS DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

En la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas, hemos venido realizando estudios sobre la relación de diabetes y enfermedad cardiovascular. En un primer trabajo, se evaluaron 20 niños (10 varones y 10 hembras), con diabetes mellitus insulino-dependiente de 3.4

$\pm 3.3$  años de duración, con una edad cronológica de  $11.9 \pm 3.6$  años; los niveles de HbA1c eran  $8.0 \pm 1.9$  %. Se tomaron muestras de sangre en ayuna para perfil lipídico y Lp(a). Se les practicó Ecocardiografía trans-torácica, bi-dimensional del tipo M-modo para evaluar las dimensiones de la aurícula izquierda y los ventrículos así como la masa y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo. El volumen de eyección y el gasto cardíaco se midieron utilizando un Eco-doppler pulsátil; el grosor de la intima-media de la carótida fue evaluada mediante el uso de ultrasonido de alta resolución del tipo modo-B.

Los resultados mostraron: El grosor del septum y de la pared posterior del ventrículo izquierdo al igual que la masa ventricular fue similar en los pacientes a los controles sanos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo al igual que la velocidad de flujo pulmonar, también resultaron iguales. El grosor de la intima-media carotídea fue similar en ambos grupos. Donde si se noto una diferencia fue en los niveles de colesterol, las lipoproteínas de baja densidad (LDH) y en los niveles de Lp(a) los cuales se encontraban elevados en los niños y adolescente con DM Tipo 1 con respecto a los controles sanos.

En un segundo estudio hemos estado evaluando la presencia de calcificación de las arterias coronarias mediante tomografía computarizada por el método de múltiples cortes, calculados en unidades de Agaston en un grupo de adolescentes y adultos jóvenes con diabetes tipo 1, con una duración entre

3 y 16 años de enfermedad y correlacionando la misma con los llamados marcadores inflamatorios periféricos, como lo son la proteína-C reactiva y las matrices metalo-proteinasa (MMP's) y nuevamente con niveles de lípidos.

Este estudio demostró la ausencia de calcificaciones coronarias en esta etapa de la enfermedad, pero si se encontraron niveles aumentados de proteína-C reactiva y de MMP's en 28.1% y 34.7%, respectivamente. Así como aumento en los triglicéridos, LDL colesterol y Apolipoproteína B en un número importante de adolescentes diabéticos, los cuales se correlacionaron positivamente con la duración de la enfermedad y con los niveles de hemoglobina glicocilatada.

De estos trabajos se puede concluir que a pesar de que los niños y adolescentes con DM Tipo 1 no muestran alteraciones en función y masa cardiaca, por estos métodos, ni tampoco observamos calcificación de las arterias coronarias en los primeros años de la enfermedad, sin embargo si se presentan dislipidemias y aparecen marcadores inflamatorios periféricos en forma temprana lo cual incrementa notablemente su riesgo cardiovascular a largo plazo.

## DISCUSIÓN

El manejo reciente de la diabetes en la edad pediátrica, ha estado influenciado en gran parte, por el conocimiento que se tiene de que el tratamiento intensivo durante la infancia y la adolescencia reduce las complicaciones a largo plazo, como ha sido demostrado en los estudios del DCCT (Diabetes Control and Complication Trial). La identificación mediante métodos de despistaje de niños y adolescentes con riesgo cardiovascular debe ser parte del esquema moderno de seguimiento de esta enfermedad.

Las complicaciones del paciente diabético, relacionadas a la micro y macro-angiopatía, son las causas principales de mortalidad y morbilidad de estos individuos. Es por ello que se están invirtiendo grandes esfuerzos y recursos para la detección temprana sub-clínica de la angiopatía diabética para poder revertir el curso de la enfermedad.

Varios grupos de investigadores han demostrado que el grosor de la intima-media carotídea, medida con ultrasonido del modo-B, tiene una relación lineal con el grosor del complejo de la intima-media, detectadas con criterios histo-patológicos. El incremento del grosor de la intima-media es considerado un índice temprano de aterosclerosis. Algunos estudios han sugerido que estos cambios se presenta en forma temprana en el paciente diabético, iniciando la enfermedad. Peppas-Patrikiou y col. encontraron que

el aumento del grosor de la intima-media en adolescentes se correlacionaba positivamente con la albúmina urinaria y la tensión arterial sistólica y Jensen-Urstad y col. demostraron que pacientes diabéticos con un régimen estándar de insulina presentaban, arterias más rígidas que aquellos que estaban sometidos a un régimen intensivo. Sin embargo otros investigadores no encontraron diferencias en adolescentes con diabetes y controles normales.

La acumulación de productos terminales de glicación (AGE-products), hace que el corazón del paciente diabético pueda afectarse en forma primaria por cambios estructurales haciéndolo más rígido, como ha sido demostrado recientemente en estudios animales. Un patrón de llenado anormal del ventrículo izquierdo, es un signo temprano de cardiopatía diabética. Según Schannwell y col. y Shapiro y col., pacientes adolescentes y adultos jóvenes con DM tipo 1, con función sistólica ventricular, padecen de disfunción diastólica, el cual es un marcador de cardiomiopatía. Las dimensiones de la aurícula y el ventrículo izquierdo fueron normales, pero presentaron disfunción diastólica, con reducción del llenado temprano en diástole, impidiendo el relajamiento diastólico normal en los pacientes diabéticos.

Los trastornos lipídicos son una de las causas principales del desarrollo de la angiopatía diabética. Sin embargo existen resultados contradictorios en cuanto a los niveles de lípidos y a su relación con el control metabólico, reflejados con los niveles de hemoglobina glicocilatada. El aumento de los niveles de colesterol LDL y la disminución del HDL, contribuyen a un riesgo aumentado de cambios vasculares en el diabético. Según Verges y col. las anomalías lipídicas, juegan un rol importante en la aterosclerosis en la diabetes. Las dislipidemias no solo son de tipo cuantitativa sino también cualitativa; las principales anomalías son: la hipertrigliceridemia relacionada a niveles elevados de VLDL y LDL con disminución del HDL colesterol; los cambios cualitativos incluyen diferencias en el tamaño de las lipo-proteínas, aumento en el contenido de triglicéridos en LDL y HDL, glicación de apolipoproteínas y aumento en la susceptibilidad de la oxidación de LDL.

Los pacientes diabéticos presentaron dislipidemias con alto riesgo de enfermedad coronaria al momento del diagnóstico, Loh y col. encontraron que 34 a 64 % presentaron patrones dislipidémico, la hipercolesterolemia, seguido de la forma mixta de hipertrigliceridemia e hiperlipidemia, sin cambios favorables importantes a pesar de mejorar el control

metabólico. Torres-Tamayo y col. detectaron niveles aumentados de colesterol total y triglicéridos. Sin embargo otros investigadores como Parikh y col. en no encontraron diferencias en adolescentes con DM tipo 1 en los niveles de lípidos comparados con controles sanos.

La angiopatía en pacientes no diabéticos, ha sido correlacionada con los niveles de Lp(a), pero los estudios en diabéticos han mostrado resultados contradictorios, en el sentido de que se han reportado tanto niveles normales como aumentados, al igual que su relación con el control metabólico, no está bien dilucidado.

En conclusión, los niños y adolescentes con diabetes no presentan alteraciones importantes en función y masa cardíaca, ni signos tempranos de aterosclerosis, manifestados con aumento del grosor de las arterias, ni presencia de calcificación coronaria, en el debut y en los primeros años de aparición de la diabetes, sin embargo, si aparece la dislipidemia y marcadores inflamatorios del endotelio, muy temprano en el curso de la enfermedad, sobretodo en los que tienen un mal control metabólico, por lo tanto están en alto riesgo de desarrollar aterosclerosis y problemas cardiovasculares, por lo que deben ser monitoreados desde el punto de vista del metabolismo lipídico y cardiovascular, considerando intervención en forma temprana, aun en la edad pediátrica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kanell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23:105-111,1973
- DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and prognosis of long term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: *Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr* 125:177-188,1994
- Stamler J, Baccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 316:434-444,1993
- Mohsin F, Craig MA, Cusumano J, Chan AK, Hing S, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care*:1974-1980,2005
- Loh KC, Thai AC, Lui KF, Ng WI. High prevalence of dyslipidemia despite adequate glycemic control in patients with diabetes. *Ann Acad Med Singapore* 25:228-232,1996
- Verges BL. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab* 25 Suppl 3:32-40,1999
- Liu J, Sempos C, Donahue RO, Dorn J, Trevisan M, et al. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 28:1916-1921,2005
- Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villaroel O and Revel-Chion R. Cardiac Mass and function, carotid Artery Intima-media Thickness and lipoprotein (a) Levels in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus of Short Duration. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002;15:181-186.
- Parikh A, Sochett E, McCrindle B, Dipchand A, Smallhorn J, Daneman A, Daneman D. Adolescents with short duration type 1 diabetes mellitus have decreased carotid artery distensibility and normal heart function. *Diabetes* 48 (suppl. 1):A129-A130, Abstract 557, 1999
- Westerhuis LWJM and Venekamp WJRR. Serum lipoprotein-a levels and glycometabolic control in insulin and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Biochem* 29:255-259,1996
- Wollesen F, Dahlen G, Berglund L, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes. *Diabetes Care* 22:93-98,1999
- Torres-Tamayo M, Zamora-Gonzalez J, Bravo-Rios LE, Cardoso-Saldana G, Mendoza-Morfin F, Posada-Romero C. Lipoprotein (a) levels in children and adolescents with diabetes. *Rev Invest Clin* 49:437-443,1997
- Durlach V, Gillery P, Bertin E, Grulet H, Gross A, Leutenegger M. Influence of endogenous and environmental factors on variations of serum lipoprotein (a) concentrations in a large population of insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab* 24:124-130,1998
- Figuroa AC, Gil RL, Pedragos AC, Gonzalez GC, Marques RB, Diaz JA, Llanos JO, Perez AP. Lipoprotein (a) concentrations in type 1 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 196:87-91,1996
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399-1406,1986
- Lambert J, Smulders RA, Aarsen M, Donker AJM, Stehouwer CDA. Carotid artery stiffness is increased in microalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 21:99-103, 1998
- Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Gianniki M, Dracopoulou M, Dacou-Voitetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. *Diabetes Care* 21:1004-1007,1998
- Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors S, Lindblad LE, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 45:1253-1258,1996
- Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evalu-

- ation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 65:899-902,1990
- Shapiro LM, Leatherdale BA, MacKinnom J, Fletcher RF. Left ventricular function in diabetes mellitus: Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* 45:129-132,1981
- Schannwell CM, Schoebel FC, Heggen S, Marks R, Perings C, Leschke M, Strauer BE. Early decrease in diastolic function in young type 1 diabetic patients as an initial manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Z Kardiokl* 88:338-346,1999
- Suys BE, Katier N, Rooman RP, Matthys D, De Beeck LO, et al. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 27:1947-1953, 2004
- Lanes R, Gunczler P, Palacios A, Villaroel O. Serum lipids, lipoprotein (a), and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Turner's Syndrome before and during growth hormone and estrogen therapy. *Fertil & Steril* 68:473-477,1997
- Ryden Ahlgren A, Sundkvist G, Wollmer P, Sonesson B, Lannet T. Increased aortic stiffness in women with type 1 diabetes mellitus is associated with diabetes duration and autonomic nerve function. *Diabet Med* 16:291-297, 1999
- Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 74:758-765, 1986
- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton N, Dannerberg AL. Lipoprotein (a) as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 256:2540-2544, 1986
- Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 25:1313-1319,2002
- Tayebjee MH, Sern Lim H, MacFadyen RJ, Lip GYH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2049-2051, 2004