

Lipoproteína (a) está Asociada a niveles Basales de Insulina en Pacientes con *Diabetes Mellitus* tipo 2

Syed Shahid Habib, Muhammad Aslam, Syed Fayaz Ahmad Shah, Abdul Khaliq Naveed

King Khalid University Hospital, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia¹; Army Medical College, Rawalpindi, Pakistan²

Resumen

Fundamento: Todavía no se aclaró totalmente si la resistencia/deficiencia insulínica lleva directamente a la aterogénesis o a través de su asociación con otros factores de riesgo como los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)].

Objetivo: El objetivo del estudio fue establecer la relación entre los niveles basales de insulina, lípidos y lipoproteína (a) en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2.

Métodos: Se extrajeron muestras de sangre en ayuno y se determinaron los niveles de insulina, lipoproteína (a), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteína de baja densidad (LDL-C), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 60 pacientes con DM tipo 2 y 28 individuos sanos. Dividimos a los pacientes en dos grupos basados en los niveles basales de insulina: $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ y $< 10 \mu\text{IU/ml}$.

Resultados: Los niveles de insulina eran más altos en los individuos diabéticos que en los controles [$p < 0,05$]. Los niveles de CT ($p < 0,01$), LDL-C ($p < 0,05$), razón CT/HDL ($p < 0,01$), y TG ($p < 0,05$) eran más altos y los niveles de HDL-C eran significativamente más bajos en ambos grupos de diabéticos, cuando comparados a los controles. Los niveles de Lp(a) eran significativamente más bajos en diabéticos con insulina basal $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ comparados con aquellos que presentaban insulina basal $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,05$). El análisis de regresión evidenció una relación significativa de la Lp(a) con los niveles de insulina ($r = 0,262$, $p < 0,05$) y razón insulina glucosa ($r = 0,257$, $p < 0,05$).

Conclusión: Los niveles de Lp(a) se correlacionan inversamente con los niveles de insulina en pacientes con DM tipo 2. Los niveles de Lp(a) pueden ser uno de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 con mayor duración de la enfermedad. (Arq Bras Cardiol 2009;93(1):26-31)

Palabras-clave: *Diabetes mellitus*, dislipidemias, lipoproteína(a), insulina basal.

Introducción

Entre las enfermedades crónicas más habituales de la actualidad, el diabetes mellitus (DM) permanece singular, debido a sus ramificaciones multisistémicas. La combinación entre hipertensión, dislipidemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y obesidad, particularmente obesidad central, ha sido denominada como "síndrome metabólico"^{1,2}, el cual es un importante determinante de la DM y de la enfermedad cardiovascular³. Pacientes con DM tipo 2 presentan defectos en la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa y resistencia a la acción de la insulina^{4,5}. Se pueden distinguir tres fases en la patogénesis del DM tipo 2^{4,6,7}. En la primera fase, la glucosa plasmática permanece normal a despecho de la resistencia a la insulina, por que los niveles de insulina están elevados. En la segunda fase, hay un empeoramiento de la resistencia a la

insulina, a pesar de las concentraciones elevadas de insulina y la intolerancia a la glucosa se manifiesta bajo la forma de hiperglucemia postprandial. En la tercera fase, la secreción de insulina se redujo, con pérdida progresiva de las células beta⁸. Las concentraciones de insulina en el plasma están determinadas por la resistencia a la insulina y por la secreción de insulina.

La resistencia a la insulina se correlaciona mejor con anomalías metabólicas y está ligada al desarrollo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2⁹. La hiperinsulinemia y la resistencia a insulina han sido asociadas a la enfermedad arterial coronaria (EAC), la DM tipo 2, la dislipidemia e hipertensión. Se ha propuesto que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para EAC¹⁰.

La lipoproteína (a) [Lp(a)] ha sido descrita como un factor de riesgo independiente para EAC prematura y otros trastornos tromboembólicos¹¹. Muchos estudios relataron que la Lp(a) estaba aumentada en la DM tipo 2. Además, se ha reportado que la frecuencia de los niveles de alto riesgo era mucho mayor en pacientes con DM tipo 2^{12,13}.

El objetivo del presente estudio fue estudiar la asociación

Correspondencia: Syed Shahid Habib •

King Saud University, 11461, Riyadh, Saudi Arabia

E-mail: shahidhabib44@hotmail.com

Artículo recibido el 08/12/2007; revisado recibido el 08/02/2008;

aceptado el 03/03/2008.

entre los niveles basales de insulina, las concentraciones de lípidos y lipoproteína (a) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Métodos

El presente estudio se realizó en el Departamento de Fisiología, *Army Medical College, Rawalpindi*. El Comité de Ética del *Army Medical College* aprobó el estudio. Se seleccionaron a 60 pacientes con DM tipo 2 de acuerdo con los criterios de selección y se eligieron a 28 individuos sanos no-diabéticos, emparejados por edad y sexo, como grupo control. Se diagnosticaron a los pacientes participantes del estudio como portadores de diabetes mellitus tipo 2; 32 pacientes eran del sexo masculino y 28 eran del sexo femenino. Se midió la altura en centímetros con los pies descalzos y el peso en kilogramos con los pacientes llevando ropas ligeras. Se obtuvieron las informaciones clínicas, fecha del diagnóstico e histórico médico mediante la revisión de prontuarios y entrevistas con los pacientes. Todos los pacientes presentaban condiciones metabólicas estables. Se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaban cualquier enfermedad que pudiera afectar su estado metabólico y los parámetros estudiados, tales como síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda o crónica, disturbios de la tiroide, infecciones agudas, ACV, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no cetótico^{11,14}. También se excluyeron del estudio a pacientes con histórico familiar de hipercolesterolemia o infarto agudo del miocardio^{15,16}. Se registró el histórico del uso de medicación y a los pacientes que recibían insulina, agentes hipolipemiantes, contraceptivos orales y esteroides se les excluyeron asimismo^{17,18}.

Se dividieron a los pacientes diabéticos en dos grupos, con base en las concentraciones de insulina basal (en ayuno): Niveles de Insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ y Niveles de Insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$ ^{7,19,20}. Los individuos incluidos en el grupo control eran individuos sanos y emparejados por edad y sexo, funcionarios del AFIP (*Armed forces Institute of Pathology*) y del *Army Medical College*. Esos individuos no presentaban infección aguda o cualquier disturbio metabólico o psicológico y no tenían histórico familiar de hipercolesterolemia o DM. Se calcularon los perfiles lipídicos y los niveles de glucosa sérica en ayuno, evidenciando que esos individuos presentaban perfil lipídico normal y niveles de glucosa sérica de ayuno (GS) $< 6,1 \text{ mmol/l}$ (110 mg/dl).

Se extrajeron las muestras de sangre en ayuno por medio de punción de la vena antecubital, se separó el suero en alícuotas, lo congelando a -70°C . Se cuantificaron los niveles de glucosa por el método GOD-PAP (*Glucose Oxidase Phenyl Ampyrone*), un método colorimétrico enzimático, con el kit suministrado (*Linear Chemicals*, Barcelona, España). Se determinó el colesterol total mediante el método CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase Phenol Ampyrone*), un kit enzimático colorimétrico (*Linear Chemicals*). El método GPO-PAP (*Glycerol Phosphate Oxidase*) y un kit enzimático colorimétrico se emplearon para determinar los niveles de triglicéridos en el suero (*Linear Chemicals*). El método CHOD-PAP se empleó para determinar los niveles de HDL-c y LDL-c (*Merck Systems*, San Antonio, TX, EE.UU). Los niveles de Lp(a) en el suero se calcularon por medio del método inmunoquímico ELISA sándwich

que utiliza el anticuerpo monoclonal de ratón anti-Apo(a) como el anticuerpo de fase sólida y un anticuerpo anti-Apo B-100 policlonal de oveja (anticuerpo contra B-100) como el anticuerpo de detección. Los anticuerpos empleados en ese ensayo identifican todas las isoformas conocidas de Apo(a). No hubo reactividad cruzada con plasminógeno y LDL. Los kits utilizados fueron suministrados por *Innogenetics Biotechnology for Health Care*, Gent, Bélgica. El método de separación de la resina de cambio iónico se lo empleó para medir la hemoglobina glicosilada (*Stanbio Glycohemoglobin*, Boerne, TX, EE.UU), para el cual se utilizó la sangre entera con EDTA - ácido etilendiaminotetraacético. La insulina se determinó por quimiluminiscencia, lo que es un método sándwich. El kit fue suministrado por *Diagnostic Products Corporation*, EE.UU. y el equipo utilizado fue el *Immulite 2000*. El sistema *Immulite* utiliza ensayos específicos, esferas de poliestireno recubiertas con anticuerpo específico como la fase sólida, en una unidad de prueba especialmente proyectada. Esta Unidad de Prueba sirve como el vaso reaccional para la reacción inmune, a la incubación, el lavado y el desarrollo de la señal. La emisión de luz del sustrato quimiluminiscente, que reacciona con el conjugado enzimático ligado a la esfera plástica es proporcional a la cantidad de sustancias a analizarse, originariamente presentes en la muestra. Sin embargo, los niveles de péptido-C no se cuantificaron en ese estudio.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el empleo del programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Versión 10). Los datos estaban expresados como promedios y error estándar del promedio (EEP). Las pruebas aplicadas para el análisis estadístico fueron el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Bonferroni (comparaciones múltiples). Los valores de $p \leq 0,05$ fueron considerados estadísticamente significantes. Los coeficientes de correlación de Spearman también se determinaron entre los niveles basales de insulina, razón insulina/glucosa y las características clínicas. Los niveles de Lp(a), insulina y razón insulina/glucosa también se determinaron mediante el análisis de regresión logística con intervalos de confianza del 95% luego de transformación log de la insulina y de la razón insulina/glucosa.

Resultados

Características clínicas

Las características clínicas de los grupos control y pacientes diabéticos están detalladas en la Tabla 1. La presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la glucosa sérica de ayuno y los niveles de HbA1c estaban significativamente más altos en ambos grupos de pacientes diabéticos ($p < 0,0001$), cuando comparados con los individuos sanos no-diabéticos. No había diferencia significativa con relación a la edad e IMC entre los pacientes diabéticos y el grupo control ($p > 0,05$). Los pacientes diabéticos con insulina $< 10 \mu\text{IU/ml}$ eran significativamente más viejos y presentaban mayor duración de la DM cuando comparados con los pacientes que presentaban niveles de insulina $\geq 10 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,05$).

Niveles de insulina

Los niveles séricos de insulina estaban significativamente más altos en los pacientes diabéticos ($16,94 \pm 3,21$) cuando comparados con los individuos no-diabéticos del grupo control ($7,88 \pm 1,01$) [$p < 0,05$]. La razón insulina sérica/glucosa sérica, que es un marcador de resistencia insulínica, estaba significativamente más alta en los pacientes diabéticos con niveles de insulina $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,0001$), cuando comparados con los pacientes con niveles de insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$. Además de ello, los valores de HOMA-IR estaban significativamente más altos en el grupo con nivel más elevado de insulina, cuando comparados con el grupo control ($p < 0,0001$) y con el grupo que presentaba nivel menos elevado de insulina ($p < 0,01$).

Perfil lipídico y de la Lp(a)

Los niveles de colesterol total ($p < 0,01$), LDL-C ($p < 0,05$), la razón colesterol total /HDL ($p < 0,01$), y los niveles de TG ($p < 0,05$) estaban significativamente más altos y los niveles de HDL- C estaban significativamente más bajos ($p < 0,001$) en ambos grupos de pacientes diabéticos cuando comparados con el grupo control. Los niveles de Lp(a) estaban significativamente más altos en pacientes diabéticos con insulina basal $< 10 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,01$) y en aquellos con insulina basal $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,05$), cuando comparados con el grupo control [Tabla 2]. Los niveles de Lp(a) estaban significativamente más bajos en los pacientes diabéticos con insulina basal $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ cuando comparados con los pacientes diabéticos con niveles de insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,05$). La razón insulina/glucosa presentó una correlación negativa con la glucosa sérica de ayuno ($r = -0,49$, $p < 0,001$) y HbA1c ($r = -0,343$, $p < 0,01$). Los niveles séricos de insulina presentaron una correlación negativa con edad ($r = -0,300$, $p < 0,05$) y una correlación positiva con HDL ($r = 0,306$, $p < 0,05$). El análisis de regresión logística reveló una asociación significativa entre la Lp(a), como variable dependiente y la razón insulina/glucosa como variable independiente ($r = 0,257$, $p < 0,05$) (figura 1). La asociación con los niveles de insulina también fue significativa ($r = 0,262$, $p < 0,05$) (figura 2).

Discusión

Se pudo observar que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan un aumento de morbilidad y mortalidad debido al riesgo de eventos coronarios. Se evidenció que ese riesgo aumentado sucede independientemente de los factores de riesgo convencionales²¹. Diferentes factores han sido señalados como responsables del aumento de la prevalencia de EAC en DM. Uno de ellos es el nivel elevado de Lp(a) en el suero¹¹. El presente estudio reveló que los niveles de Lp(a) estaban significativamente aumentados en pacientes con DM. Pacientes con DM tipo 2 con hipoinsulinemia presentaban mayor duración de la diabetes y concentraciones más altas de Lp(a), cuando comparados con los pacientes con hiperinsulinemia. El presente estudio también reveló una significativa correlación inversa entre la insulina sérica, la razón insulina/glucosa y los niveles de Lp(a). Un estudio realizado con pacientes adultos mayores también reveló que la insulina de ayuno estaba inversamente correlacionada con los niveles de Lp(a). Los niveles de Lp(a) estaban significativamente correlacionados con los niveles de CT y LDL-C, TG y Apo B.

Tabla 1 - Características clínicas y estado glucémico de controles y pacientes con DM basados en los niveles de insulina

	Controles	Pacientes con DM Insulina $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ n=26	Pacientes con DM Insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$ n=34
Género M/F	15/13	13/13	19/15
Edad (años)	44,54 \pm 1,13	47,38 \pm 2,48 *	52,88 \pm 1,44
IMC (kg/ m ²)	23,90 \pm 0,39	27,47 \pm 0,82 ***	26,44 \pm 0,82 ¶
PAS	125,67 \pm 1,53	144,42 \pm 3,02 #	144,56 \pm 2,30 #
PAD	77,83 \pm 1,19	89,23 \pm 2,01 #	85,74 \pm 1,39 #
GSJ (mmol/l)	5,06 \pm 0,09	9,53 \pm 0,66 #	10,17 \pm 0,49 #
HbA1c %	4,83 \pm 0,08	7,30 \pm 0,30 #	7,33 \pm 0,26 #
Insulina Sérica ($\mu\text{U/ml}$)	7,88 \pm 1,01	30,74 \pm 6,51 #	6,39 \pm 0,42
Insulina/Glucosa Séricas	1,57 \pm 0,22	3,99 \pm 1,20 **	0,70 \pm 0,06
HOMA-IR	0,90 \pm 0,08	2,55 \pm 0,48#	1,00 \pm 0,05\$
Duración		5,60 \pm 0,78 *	7,85 \pm 0,94

IMC - Índice de Masa Corporal; GSJ - glucosa sérica de ayuno; HbA1c - hemoglobina glicosilada; HOMA-IR - modelo de evaluación homeostático de resistencia a la insulina; Datos expresados como promedios \pm EEP; Conversión de Glucosa: de mmol/L para mg/dL: multiplicar por (x) 18,0; * $p < 0,05$ cuando comparado con diabéticos con niveles de insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$; ¶ $p < 0,05$ cuando comparado con controles; ** $p < 0,01$ cuando comparado con diabéticos con niveles de insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$; *** $p < 0,001$ cuando comparado con controles; # $p < 0,0001$ cuando comparado con controles; \$ $p < 0,01$ cuando comparado con diabéticos con niveles de insulina $\geq 10 \mu\text{U/ml}$.

Tabla 2 - Perfil lipídico y de Lp(a) de controles y pacientes con DM

	Controles n=28	Pacientes con DM Insulina $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ n=26	Pacientes con DM Insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$ n=34
Género M/F	15/13	13/13	19/15
Colesterol Total (mmol/l)	4,36 \pm 0,11	4,99 \pm 0,20 **	4,97 \pm 0,18 **
LDL Colesterol (mmol/l)	2,73 \pm 0,10	3,14 \pm 0,19 *	3,16 \pm 0,16 *
HDL Colesterol (mmol/l)	1,21 \pm 0,07	1,01 \pm 0,05 ***	0,98 \pm 0,04 #
Triglicéridos (mmol/l)	1,36 \pm 0,03	1,76 \pm 0,19 *	1,99 \pm 0,24 *
Colesterol Total /HDL	3,62 \pm 0,11	5,38 \pm 0,43 #	5,60 \pm 0,43 #
LDL/HDL	2,27 \pm 0,09	3,45 \pm 0,35 ***	3,65 \pm 0,34 ***
Lp(a) (mg/dl)	19,29 \pm 3,54	30,62 \pm 4,42 * ¶	53,87 \pm 9,33 **

Datos expresados como promedios \pm EEP; Conversión de Triglicéridos: de mmol/L para mg/dL: multiplicar por (x) 88,57; Conversión de Colesterol: de mmol/L para mg/dL: multiplicar por (x) 38,67; Conversión de Lp(a): de mg/dL para $\mu\text{mol/L}$: multiplicar por (x) 0,0357; * $p < 0,05$ cuando comparado con controles; ** $p < 0,01$ cuando comparado con controles; *** $p < 0,001$ cuando comparado con controles; # $p < 0,0001$ cuando comparado con controles; ¶ $p < 0,05$ cuando comparado con diabéticos con niveles de insulina $< 10 \mu\text{U/ml}$.

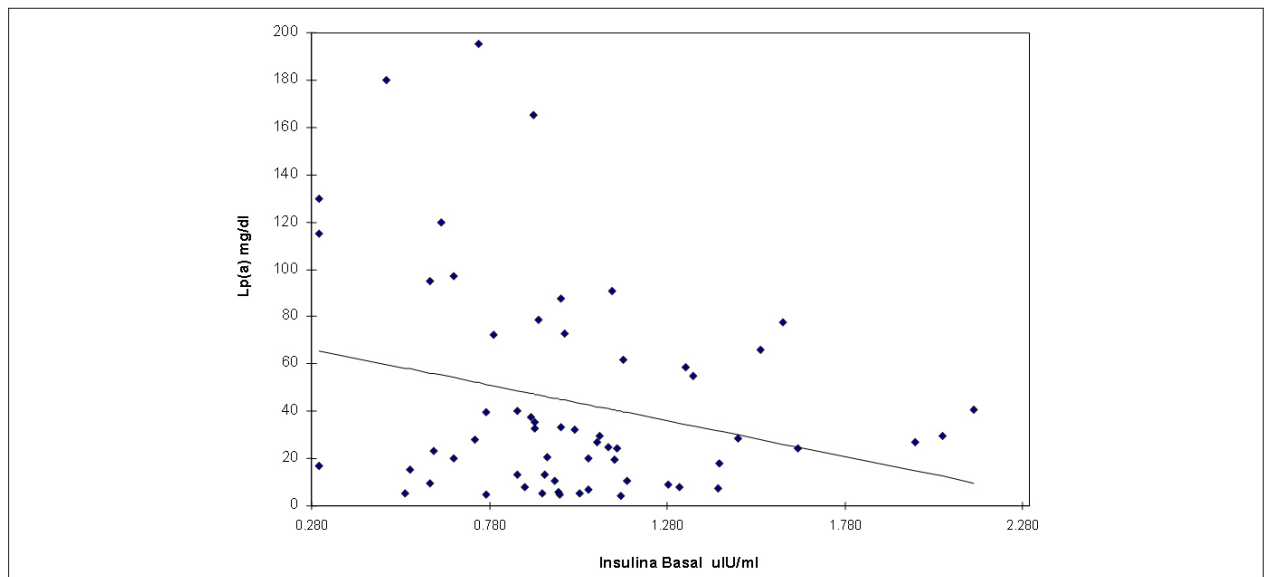


Figura 1 - Análisis de regresión logística binaria entre Lp(a) e Insulina.

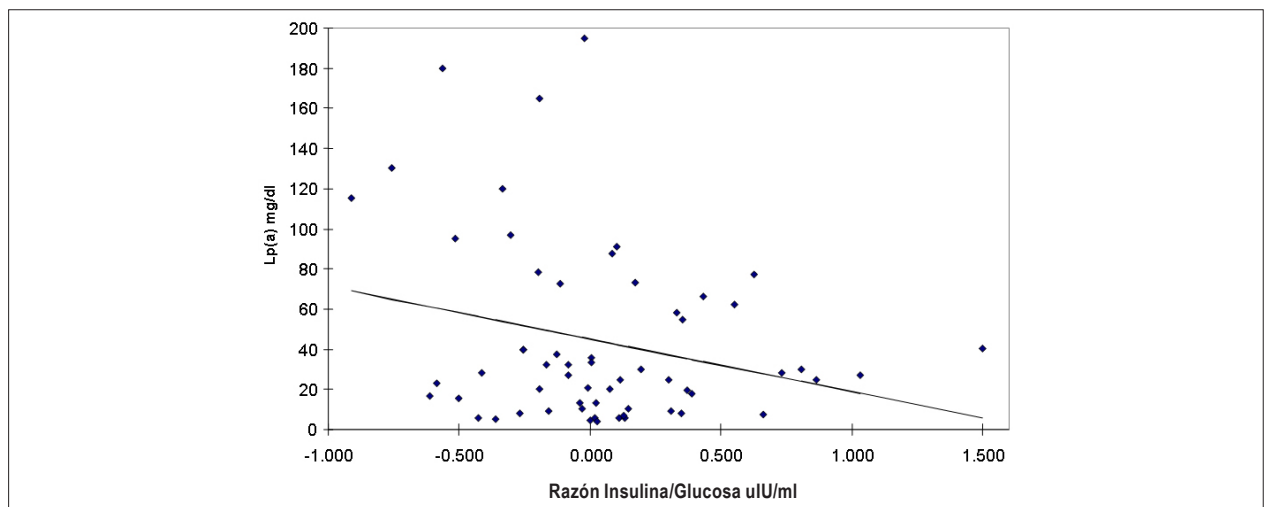


Figura 2 - Análisis de regresión logística binaria entre Lp(a) y la razón Insulina/Glucosa.

Esos resultados sugieren que los niveles de insulina de ayuno significativamente influyen el metabolismo del LDL-C en adultos mayores. Aunque los niveles de Lp(a) parecen ser, en su mayoría, heredados genéticamente, una relación indirecta con la insulina a través de la adiposidad y/o otras anomalías lipídicas asociadas no puede ser descartada²². Se evidenció también que la insulina de ayuno está inversamente correlacionada con los niveles de Lp(a) en ambos sexos. Sin embargo, los coeficientes relacionados fueron bajos²³. En los últimos estadios de la DM tipo 2, la secreción de insulina se reduce, con pérdida progresiva de células beta y empeoramiento del control glucémico¹². El riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular también aumenta con la mayor duración de la DM²⁴. En el estudio "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)", 9 años de seguimiento mostraron que, no obstante del tratamiento indicado, los niveles glucémicos de ayuno y de HbA1c aumentaron con el

aumento de la duración de la DM y que el mantenimiento de los niveles casi normales de glucemia fue difícil. Aun la terapia insulínica no alcanzó el objetivo terapéutico de alcanzar niveles casi normales de glucemia, debido a la dificultad en el tratamiento de la hiperglucemia acentuada y el riesgo de episodios hipoglucémicos²⁵.

La concentración de Lp(a) glicosilada está aumentada en pacientes diabéticos. Es evidente que la glicosilación prolonga la vida media de las lipoproteínas y el mismo ocurriría con la Lp(a). Esto puede conllevar niveles aumentados de Lp(a) en pacientes diabéticos²⁶.

Un estudio de Alagozlu et al.²⁷ evaluó pacientes no-obesos con DM tipo 2. Ellos fueron divididos en 3 grupos de acuerdo con el tipo de tratamiento administrado – por ejemplo, insulina, sulfonilureas y un grupo no-tratado. No hubo diferencia

significante en los niveles de Apo A I, Apo B y triglicéridos entre los diferentes grupos de individuos diabéticos. Los niveles de HDL estaban significativamente más bajos, mientras los niveles de Lp(a) estaban significativamente más altos en el grupo no tratado. Se concluyó que la ganancia del control metabólico también puede ejercer un efecto favorable sobre los niveles de Lp(a)²⁷.

Las concentraciones de Lp(a) en el plasma son principalmente controladas al nivel del gene que codifica Apo(a) y una correlación inversa se evidenció entre la concentración de Lp(a) en el plasma y el tamaño del Apo(a), que puede, en parte, ser debida a la relativamente ineficiente secreción de las isoformas mayores de Apo(a) de los hepatocitos. Además de ello, el nivel de Lp(a) en el plasma humano es muy poco afectado por la dieta, actividad física y terapia hipolipidémica convencional²⁸.

En un estudio de Haffner et al, ninguna asociación se observó entre las concentraciones de Lp(a) y los niveles de insulina²⁹. En la mayoría de los casos, la dislipidemia diabética viene precedida por hiperinsulinemia resultante de resistencia a la insulina. Debido al hecho de pacientes con DM tipo 2 y resistencia a la insulina tener un aumento de riesgo de desarrollar aterosclerosis y porque el control rígido de la glucemia resultó benéfico en la reducción de la microangiopatía, pero no de la macroangiopatía, el tratamiento de la dislipidemia diabética debería ser agresivo³⁰.

El síndrome de resistencia a la insulina (SRI), que es muy común en individuos con DM tipo 2, ha sido sugerido como uno de los factores que aumentan el riesgo cardiovascular en hombres con DM tipo 2, capaz de predecir eventos de enfermedad crónica cardíaca en hombres mayores diabéticos³¹. Los mecanismos a través de los cuales la SRI aumenta la aterotrombosis son ampliamente desconocidos, sin embargo cambios adversos, indirectamente por medio de riesgo cardiovascular o directamente mediante la hiperinsulinemia, pueden acelerar la aterotrombosis³².

Se descubrió que la Lp(a) es distinta en la forma de metabolizar que lipoproteínas ricas en triglicéridos. La hiperinsulinemia inducida por la hiperglucemia aguda tiene un efecto diferente en los niveles plasmáticos de Apo B y Lp(a) en individuos sanos³³. En un estudio de Klaus G. Parhofer et al.³⁴ observaron que, diferentemente de los niveles de LDL, la producción de Lp(a) y no del catabolismo, determinaban las concentraciones en el plasma y las asociación inversa de las concentraciones de Lp(a) con las isoformas de Apo(a) era

debida a diferencias en la producción, y no al catabolismo. Uno de los factores de riesgo en la DM de larga duración puede ser la elevación de los niveles de Lp(a). La asociación de los niveles de Lp(a) en la DM ha sido objeto de discusión.

Las principales razones para los resultados discrepantes de los estudios prospectivos se atribuyeron a las variaciones en el diseño del estudio, recolección y almacenaje de muestras, métodos empleados para el análisis estadístico y las diferencias poblacionales que reflejan la conocida variabilidad étnica en la distribución de los niveles de Lp(a) y en el tamaño de las isoformas de Apo(a)³⁵.

Conclusiones

La DM tipo 2 está asociada al disturbio lipídico aterogénico y la alta razón insulina/glucosa de ayuno. Los niveles de Lp(a) evidencian una correlación inversa con los niveles de insulina en pacientes con DM tipo 2. La Lp(a) puede ser uno de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 con una mayor duración de la enfermedad. El presente estudio puede explicar en parte la incidencia más alta de problemas cardiovasculares con el aumento de la duración de la DM. Sin embargo, estudios prospectivos de largo plazo en pacientes diabéticos son necesarios para revelar los verdaderos mecanismos de asociación con problemas cardiovasculares.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Sr. Tahseen por la ayuda técnica.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-94.
3. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991; 34: 416-22.
4. Fanci D, Braunwald I, Isselbacher S, Wilson W, Martin A, Kasper C, et al. *Diabetes Mellitus*. In: Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2060-86.
5. Saad MF, Knowler WC, Pettitt J, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two step model for development of non-insulin- dependent diabetes. *Am J Med*. 1991; 90 (2): 229-35.
6. Leahy JL. Natural history of beta cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990; 13 (9): 992-1010.

7. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006; 55 (4): 1114-20.
8. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*. 1993; 137: 959-65.
9. Tennyson GE. Understanding type 2 *diabetes mellitus* and associated cardiovascular disease: linked by insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002; 8 (16 Suppl): S450-9.
10. Balkau B, Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? *Diabetes Obes Metab*. 1999; 1 (Suppl 1): S23-31.
11. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13: 391-6.
12. Ribault A, Durou MR, Letellier C, Wojcik F, Poirier JY, Ruelland A. Determination of lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) molecular weights in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2000; 26 (2): 107-12.
13. Habib SS, Aslam M. High risk levels of lipoprotein(a) in Pakistani patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Saudi Med J*. 2003; 24 (6): 647-51.
14. Woo J, Lam CWK, Kay R, Woing HY, Teoh R, Nicholls MG. Acute and long term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*. 1990; 21: 1407-11.
15. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB Jr. Lipoprotein (a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25 (9): 647-53.
16. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1992; 52: 95-101.
17. Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Hart DM. Lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *BMJ*. 1991; 303 (6804): 694.
18. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghof E, Conner EB, Knop RH. Estrogen and progestin, Lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease after menopause. *JAMA*. 2000; 284 (5): 242-8.
19. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (1): 493-500.
20. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 695-700.
21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-44.
22. Carantoni M, Zuliani G, Bader G, Palmieri E, Volpato S, Passaro A, et al. Low density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), and apo(a) isoforms in the elderly: relationship to fasting insulin. *Associazione Medica Sabin. Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999; 9 (5): 228-33.
23. Inoue K, Nago N, Matsuo H, Goto T, Miyamoto T, Saegusa T, et al. Serum insulin and lipoprotein(a) concentrations. The Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetes Care*. 1997; 20 (8): 1242-7.
24. Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76 (7): 707-12.
25. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent *diabetes mellitus*. *Ann Intern Med*. 1996; 124 (1 Pt 2): 136-45.
26. Klaya F, Durlach V, Bertin E, Monier F, Monboisse JC, Gillery P. Evaluation of serum glycated lipoprotein(a) levels in non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Biochem*. 1997; 30 (3): 227-30.
27. Alagozlu H, Gultekin F, Candan F. Lipid and lipoprotein patterns in type 2 non-obese diabetic patients. Do Lp(a) levels decrease with improved glycaemic control in these patients? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000; 10 (4): 204-8.
28. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size A synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation*. 1999; 100: 1151-3.
29. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK. Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes*. 1992; 41: 1267-72.
30. Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 *diabetes mellitus*. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (7B): 38J-42J.
31. Kuusisto J, Lempainen P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2001; 24 (9): 1629-33.
32. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1996; 7: 217-26.
33. Riemens SC, Ligtenberg JJ, Dullaart RP. Hyperglycemia-induced hyperinsulinemia acutely lowers plasma apolipoprotein B but not lipoprotein (a) in man. *Clin Chim Acta*. 1997; 261 (2): 149-58.
34. Parhofer KG, Demant T, Ritter MM, Geiss HC, Markus Donner M, Schwandt P. Lipoprotein(a) metabolism estimated by nonsteady-state kinetics. *Lipids*. 1999; 34 (4): 325-35.
35. Wieringa G. Lipoprotein(a): what's in a measure. *Ann Clin Biochem*. 2000; 37: 571-80.