

Subclases de HDL, sus alteraciones en diabetes

Patricia Sorroche

Gómez Rosso L, Lhomme M, Meroño T, Dellepiane A, Sorroche P, Hedjazi L, Zakiev E, Sukhorukov V, Orekhov A, Gasparri J, Chapman MJ, Brites F, Kontush A. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1862(2):188-95.

COMENTARIO

El principal mecanismo por el cual las lipoproteínas de alta densidad (HDL) reducirían el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) es el transporte inverso de colesterol esterificado, proceso por el cual el exceso de colesterol es transportado desde los tejidos periféricos, incluyendo la pared arterial, hasta el hígado para su excreción a través de la bilis. Las HDL también ejercen otras potentes funciones en la prevención de la aterosclerosis, como la protección de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ante la oxidación. Las HDL son notablemente heterogéneas en composición, estructura, metabolismo y función. Abarcan desde las HDL2, que son de gran tamaño, ricas en ésteres de colesterol y pobres en proteínas, hasta las pequeñas y densas HDL3a, HDL3b y HDL3c, ricas en proteínas. En trabajos anteriores hemos demostrado que la subfracción HDL3c es la que presenta la mayor capacidad antiaterogénica con respecto al resto de las poblaciones de HDL. Asimismo, otro trabajo reciente de nuestro laboratorio mostró que la HDL3c posee una mayor capacidad de eflujo de colesterol celular en macrófagos humanos en comparación con otras subpoblaciones de HDL. El reemplazo de colesterol esterificado (CE) por triglicéridos (TG) en el centro lipídico de las HDL es responsable de la deficiencia funcional de las HDL pequeñas y densas en los pacientes diabéticos. Nuestro grupo analizó la composición de las distintas subpoblaciones de HDL y la funcionalidad de las partículas HDL3c pequeñas y densas en 2 grupos de pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento, uno con buen control glucémico (n=10) y otro con disglucemia (n=8), y en un grupo de controles normolipémicos (n=11) apareados por sexo y edad. Este diseño nos permitió demostrar que, en los pacientes diabéticos, diversas características moleculares de las HDL pequeñas y densas se encontraron alteradas en paralelo con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Como consecuencia, las partículas de HDL3c correspondientes a los pacientes con un bajo control glucémico no solo mostraron alteraciones en la

composición química sino también exhibieron una reducción en la capacidad para prevenir la oxidación de LDL.

Como se esperaba, los pacientes diabéticos con pobre control glucémico presentaron partículas de HDL enriquecidas en TG y depletadas en CE. Esta es una clásica alteración encontrada en los estados de resistencia a la insulina, la cual está principalmente asociada al aumento en la actividad de la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP). Consistentemente, observamos que el incremento en la actividad de CETP se encontraba asociado al enriquecimiento de TG y a la pérdida de apoA-I de las partículas de HDL pequeñas y densas, ya que esta se encontraba correlacionada inversamente con el índice apoA-I/apoA-II en las HDL3c. Las partículas de HDL3c provenientes de los pacientes diabéticos con pobre control glucémico constituyeron la única subfracción de HDL que estaba enriquecida en TG y fosfolípidos (FL), reducida en CE y proteínas totales (PT), y que exhibió defectos en la funcionalidad. Las HDL3c provenientes de los pacientes con pobre control glucémico estaban enriquecidas en fosfatidilcolina (PC), fosfatidilinositol (PI) y ceramida (Cer). Es de notar que la PC es el principal transportador de los altamente oxidables ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), los cuales pueden incrementar la susceptibilidad oxidativa de la HDL y reducir así su capacidad para prevenir la oxidación de las partículas de LDL. En paralelo con esta observación, las HDL3c provenientes de los pacientes diabéticos con pobre control glucémico exhibieron un incremento en el contenido de PC-PUFA, que estuvo acompañado de un deterioro en la capacidad antioxidante sugiriendo que el contenido de PC-PUFA en las HDL podría utilizarse como un biomarcador negativo de la funcionalidad antiaterogénica de la HDL.

La evaluación de la función de las partículas de HDL en combinación con enfoques lipídicos podrían mejorar notablemente la predicción del riesgo cardiovascular. Es importante destacar en este sentido que el presente trabajo no solo revela la presencia de alteraciones moleculares profundas en las HDL pequeñas y densas provenientes de pacientes diabéticos tipo 2 con bajo control glucémico, sino también introduce la idea de que el control glucémico constituiría un poderoso determinante en la alteración de la composición y función de las HDL en esta patología, incrementando así el riesgo de ECV en estos pacientes.

Recibido: 12/07/17

Aceptado: 26/07/17

Servicio de Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: patricia.sorroche@hospitalitaliano.org.ar

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Kontush A, Chapman MJ. High-Density Lipoproteins: Structure, Metabolism, Function and Therapeutics. New York: Wiley & Sons; 2012.

- Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations

and their relevance to cardiovascular disease. Trends Mol Med. 2011;17(10):594-603.

- Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? Curr Diab Rep. 2008;8(1):51-9.

- Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel

B, et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. Diabetologia. 2005;48(3):529-38.