

## Contribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal al riesgo residual en pacientes con diabetes tipo 2 en terapia con estatinas

### *Contribution of intestinal triglyceride-rich lipoproteins to residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in individuals with type 2 diabetes on statin therapy*

Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>2</sup> Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica

El trabajo publicado por Marja-Riitta Taskinen y col.<sup>1</sup> tiene como objetivo principal valorar la asociación entre los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen intestinal con el riesgo residual, en un grupo de 11 pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) en tratamiento con estatinas, en comparación con un grupo de 11 individuos sin diabetes. Cada grupo estaba apareado por edad, índice de masa corporal, sexo y tratamiento con estatinas de alta potencia. Los pacientes con DBT2 recibían dosis estables de metformina. Se evaluó la cinética posprandial de la apolipoproteína B (apoB) 48 en las fracciones de quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) 1 y VLDL2; la cinética de la apoB-100 en las fracciones de VLDL1, VLDL2, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), junto con la cinética de los triglicéridos (TG) en las fracciones de QM, VLDL1 y VLDL2. El análisis de las fracciones fue realizado en ayunas y 8 horas después de un desayuno de 927 kcal, con 68 g de grasa, 63 g de carbohidratos y 40 g de proteínas. Si bien no se encontraron alteraciones significativas en las fracciones de VLDL, se registró un aumento de la síntesis de apoB-48-QM en el grupo con DBT2, tanto en ayunas como en el período posprandial, en comparación con el grupo de pacientes sin DBT2: 64 mg/día y 556 mg/día vs. 45 mg/día y 446 mg/día, respectivamente ( $p < 0.01$ ). Además, se verificó mayor síntesis de apoB-48-VLDL1 en los individuos

con DBT2, en comparación con los sujetos sin DBT2 (26 mg/día vs. 13 mg/día;  $p < 0.01$ ). En el mismo sentido, hubo mayor síntesis de apoB-48-VLDL2 en los pacientes con DBT2, frente a los sujetos sin DBT2 (88 mg/día vs. 39 mg/día;  $p < 0.01$ ). En lo que respecta al catabolismo, se encontró mayor catabolismo de apoB-48-QM en los pacientes con DBT2, en comparación con aquellos sin DBT2 (5.6 pools/día vs. 1 pool/día;  $p < 0.01$ ). En cambio, hubo una disminución de la depuración de la apoB-48-VLDL1 en individuos con DBT2, frente a aquellos sin DBT2 (10 pools/día vs. 45 pools/día;  $p < 0.01$ ); además, se encontró disminución de la depuración de la apoB-48-VLDL1 en pacientes con DBT2, en comparación con los individuos sin DBT2 (12 pools/día vs. 58 pools/día;  $p < 0.01$ ).

Dado que los ensayos clínicos revelan un riesgo residual considerable en personas con DBT2 con tratamiento reductor de lípidos combinado o con estatina, los resultados del presente estudio destacan la importancia de enfocarse en el procesamiento de lipoproteínas intestinales.<sup>2</sup> Es decir, en pacientes con DBT2 con buen control glucémico y en tratamiento con estatinas, persisten las anomalías en la cinética de la apoB-48, lo cual permite explicar el riesgo residual, especialmente en individuos con niveles normales de TG plasmáticos en ayunas. Es notable que en esta investigación persistiera mayor producción de apoB-48 en el grupo de participantes

con DBT2, a pesar de que las tasas de síntesis de apoB-100 de las VLDL fueron prácticamente las mismas que en los participantes de control. Este trabajo demuestra mayor sensibilidad a la acción de la insulina mediante la producción de lipoproteínas apoB-48 en el intestino, en comparación con la apoB-100-VLDL y la vía de secreción hepática; lo mismo sucede con las hormonas intestinales, como las incretinas, que influyen y modifican la acción de la insulina.<sup>3</sup> Estos resultados permitirían explicar lo encontrado en otros ensayos clínicos, como el estudio REDUCE-IT, en el que la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se relacionó con el nivel de TG plasmáticos en ayunas, y se han sugerido otros mecanismos de beneficio.<sup>4</sup> Sin embargo, es evidente a partir de estudios cinéticos, que una dosis alta de ácido eicosapentaenoico (EPA) puede reducir sustancialmente la producción de lipoproteínas que contienen apoB-48 en el intestino.<sup>5</sup> Estudios recientes han demostrado que los agonistas de los receptores del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1), como la liraglutida, en dosis farmacológicas inhiben la producción de QM que contienen apoB-48.<sup>6</sup> En resumen, la evaluación de la cinética de las LRT-apoB-48 reveló que las anomalías de las LRT intestinales en pacientes con DBT2 están presentes, incluso en aquellos que recibían terapia con estatinas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taskinen MR, Matikainen N, Björnson E, Söderlund S, Inkeri J, Hakkarainen A, et al. Contribution of intestinal triglyceride-rich lipoproteins to residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in individuals with type 2 diabetes on statin therapy. *Diabetologia*, 2023.
2. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 21:366-371, 2019.
3. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu Rev Nutr* 35:265-294, 2015.
4. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40:1135-1147, 2020.
5. Wong AT, Chan DC, Barrett PH, Adams LA, Watts GF. Effect of omega-3 fatty acid ethyl esters on apolipoprotein B-48 kinetics in obese subjects on a weight-loss diet: a new tracer kinetic study in the postprandial state. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E1427-1435, 2014.
6. Taskinen MR, Björnson E, Matikainen N, Söderlund S, Pietiläinen KH, Ainola M, et al. Effects of liraglutide on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 23:1191-1201, 2021.