



Papel de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus, dislipidemias e infección previa por arbovirus

Role of angiotensin II in patients with diabetes mellitus, dyslipidemias and previous arbovirus infection

Papel da angiotensina II em pacientes com diabetes mellitus, dislipidemias e infecção prévia por arbovírus

Nereida Josefina Valero-Cedeño ^I

nereida.valero@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

Teresa Isabel Véliz-Castro ^{II}

teresa.veliz@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-00002-3434-0439>

Karina Maricela Merchán-Villafuerte ^{III}

karina.merchan@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-00003-1500-7304>

Roberth Fernando Delgado-Mendoza ^{IV}

<https://orcid.org/0000-00002-3434-0439>

Correspondencia: nereida.valero@unesum.edu.ec

Ciencias de la salud
Artículo de investigación

***Recibido:** 05 de agosto de 2019 ***Aceptado:** 14 septiembre de 2019 * **Publicado:** 30 de octubre 2019

- I. Magíster en Biología, Mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología, Licenciada en Bioanálisis, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Magíster en Microbiología, Licenciada en Laboratorio Clínico, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Magíster en Bioquímica Clínica, Bioquímica Farmacéutica, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- IV. Estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

Es conocido que los virus forman parte de los factores ambientales desencadenantes de la Diabetes Mellitus (DM); así mismo las lipoproteínas pueden tener la capacidad de modificar la función de la respuesta inflamatoria y de esta manera alterar la respuesta inmunitaria del hospedero durante las infecciones. El potencial proinflamatorio de la angiotensina II ha sido recientemente descrito en infecciones virales, no obstante, no se ha investigado el papel que la angiotensina II podría tener en la inmunopatogénesis de la de infección por arbovirus como el Dengue, Zika y Chickungunya y su asociación a la presencia de DM y dislipidemias. En el presente artículo se espera hacer un análisis del papel de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus, dislipidemias con antecedente de infección previa por arbovirus y si éste varía de acuerdo a las características sociodemográficas de la población y a la presencia de comorbilidades.

Palabras clave: Angiotensina II; diabetes mellitus; dislipidemias; dengue; Jipijapa.

Abstract

It is known that viruses are part of the environmental triggers of Diabetes Mellitus (DM); Likewise, lipoproteins may have the ability to modify the function of the inflammatory response and thus alter the host's immune response during infections. The proinflammatory potential of angiotensin II has recently been described in viral infections, however, the role that angiotensin II could play in the immunopathogenesis of arbovirus infection such as Dengue, Zika and Chickungunya and its association with the presence of DM and dyslipidemias. In this article it is expected to make an analysis of the role of angiotensin II in patients with diabetes mellitus, dyslipidemias with a prior history of arbovirus infection and if this varies according to the sociodemographic characteristics of the population and the presence of comorbidities.

Keywords: Angiotensin II; Mellitus diabetes; dyslipidemias; dengue; Jipijapa

Resumo

Sabe-se que os vírus fazem parte dos gatilhos ambientais do Diabetes Mellitus (DM); Da mesma forma, as lipoproteínas podem ter a capacidade de modificar a função da resposta inflamatória e, assim, alterar a resposta imune do hospedeiro durante as infecções. O potencial pró-inflamatório da angiotensina II foi recentemente descrito em infecções virais, no entanto, o papel que a

angiotensina II poderia desempenhar na imunopatogênese da infecção por arbovírus, como Dengue, Zika e Chikungunya e sua associação com presença de DM e dislipidemias. Neste artigo, espera-se fazer uma análise do papel da angiotensina II em pacientes com diabetes mellitus, dislipidemias com histórico prévio de infecção por arbovírus e se isso varia de acordo com as características sociodemográficas da população e a presença de comorbidades.

Palavras-chave: Angiotensina II; diabetes mellitus; dislipidemias; dengue; Jipijapa

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es un grave problema de salud pública, con más de 425 millones de casos diagnosticados en el mundo y fue la causante de alrededor de 5 millones de muertes en el 2015 (1). La DM tipo 2 (DM2) es el tipo más común de diabetes y su prevalencia ha ido incrementando en el mundo; mientras que la DM1 conforma alrededor del 5% y 10% de la población que tiene DM (2). Esta enfermedad causa complicaciones crónicas, disminución de la calidad de vida y la muerte en el peor de los casos.

Varios microorganismos causantes de infecciones interactúan con el metabolismo de la glucosa, agravando las condiciones del paciente e incluso la mortalidad. Entre las infecciones, las de etiología viral constituyen las mayores evidencias; de hecho, los genes y factores ambientales como los virus (enterovirus, arbovirus, herpesvirus, mengovirus, virus de la parotiditis, rubeola, entre otros), pueden desencadenar la DM1. Estudios previos avalan esta asociación; mientras que la DM2, es causada por varios factores, entre ellos, el estilo de vida y los genes. No obstante, en los últimos años también se ha implicado a una gran cantidad de virus como responsables del aumento de la frecuencia de aparición de DM posterior a un brote o epidemia y en especial de casos de DM2 (3, 4, 5).

Se han postulado diferentes mecanismos como la afectación del hígado por virus hepatotropos, que alteran la gluconeogénesis y aumentan la glucosa sanguínea, efecto viral directo sobre los islotes pancreáticos o autoinmunidad inducida por virus. Existen evidencias de acción directa sobre el receptor de insulina por el virus de la hepatitis C (VHC). Se detectó ARN del VHC en los islotes expuestos al virus los días 1, 3, 7 y 14 después de la infección. El núcleo del VHC y las proteínas NS3 se expresaron y aumentaron con el tiempo proporcionando una mayor evidencia de replicación viral. El interferón y un inhibidor de la polimerasa del VHC redujeron la

replicación viral en los islotes, mientras que los niveles de TNF- α se elevaron los días 1, 3 y 7 después de la infección, y de IL-6 fueron elevados el día 1 pero no los días 3 o 7 (5).

Las citocinas como la IL-6 y el TNF- α inducidas por virus pueden interferir con la señalización del receptor e inducir resistencia a la insulina (IR). Así mismo, citocinas como el TNF- α , IL-1 beta e interferones pueden alterar la señal de la insulina en obesidad y diabetes; Sin embargo, las citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y la IL-4 pueden ayudar a mantener la sensibilidad a la insulina (6).

Otros de los implicados en la aparición de la DM2 son los arbovirus. El virus de la encefalitis equina venezolana (EEV) ha sido implicado en la producción de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en animales; no obstante, en una investigación realizada en humanos infectados durante una epidemia en Venezuela, no se encontró relación entre la infección por el virus de la EEV y la diabetes posterior, al no evidenciar alteraciones significativas en la prueba de tolerancia a la glucosa y la seroprevalencia de anticuerpos anti EEV en los individuos diabéticos con relación a una población control (7).

Hallazgos recientes sugieren que en pacientes con Chikungunya la condición clínica se deterioró cuando estuvieron presentes comorbilidades como la DM, la cual fue la segunda causa más citada después de la hipertensión arterial. Aunque son escasos los datos de la literatura, aparentemente la infección alteró los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. El hallazgo más importante en los pacientes con hiperglucemia es que empeoraron significativamente los síntomas, lo que implica una mayor morbilidad en estos pacientes cuando se compara con pacientes sin diabetes y que los pacientes diabéticos con Chikungunya presentaron un control glucémico deficiente, requiriendo ajustes en sus terapias con hipoglucemiantes (8). También se ha demostrado que la DM constituye un factor de riesgo a la infección por virus dengue, a la aparición de la fiebre hemorrágica e incluso a la mortalidad, surgiendo la interrogante de si realmente existe una interrelación entre la diabetes y la infección (9).

Se conoce que las citocinas proinflamatorias promueven la IR en la obesidad, pero el papel fisiológico de este mecanismo no está claro. También se desconoce si la infección viral induce la pérdida del control glucémico y cómo lo hace en sujetos con riesgo de desarrollar DM2. Un estudio reciente encontró, en ratones y humanos, que la infección viral causó IR sistémica a corto

plazo. El interferón- γ (IFN- γ) inducido por virus se dirigió directamente al músculo esquelético para regular negativamente el receptor de insulina, pero no causó la pérdida del control glucémico debido a un aumento compensatorio de la producción de insulina. La hiperinsulinemia mejoró la inmunidad antiviral a través de la estimulación directa de la función de las células T efectoras CD8 +. En los ratones pre-diabéticos con IR hepática causada por la obesidad inducida por la dieta, la infección resultó en la pérdida del control glucémico (10).

La patogénesis de la DM es compleja y la interrelación con otros trastornos médicos comunes resulta muy interesante de dilucidar, sobre todo por lo pobremente entendidos que se encuentran hasta el momento los mecanismos mediante los cuales factores ambientales, como los virus, pueden contribuir a la aparición de la enfermedad o si éstos modifican otros factores que finalmente desencadenan la falta de control de la glucemia sanguínea, unida a la IR, y si el tejido adiposo favorece estas modificaciones.

Así mismo, el sistema renina-angiotensina está involucrado en la regulación de la presión arterial, en la vasoconstricción, la incorporación de sodio y la excreción de potasio. La angiotensina I se convierte en angiotensina II (Ang II) a través de la eliminación de dos residuos C-terminales por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), principalmente a través de ECA dentro del pulmón (pero también presente en las células endoteliales y las células epiteliales del riñón). La Ang II actúa como una hormona endocrina, autocrina/paracrina. La ECA es objetivo de los fármacos inhibidores de ECA, que disminuyen la tasa de producción de Ang II, la cual aumenta la presión sanguínea mediante la estimulación de la proteína Gq en las células del músculo liso vascular. Además, la Ang II actúa en el intercambiador Na/H en los túbulos proximales del riñón para estimular la reabsorción de Na y la excreción de H que está acoplado a la reabsorción de bicarbonato. Esto da como resultado un aumento del volumen sanguíneo, presión y pH.5 Por lo tanto, los inhibidores de ECA son fármacos antihipertensivos importantes (12).

La Ang II, es uno de los principales componentes del sistema cuyas propiedades proinflamatorias han sido descubiertas recientemente. Una vez unido a su receptor AT1 la Ang II induce translocación al núcleo de factor NF- κ B induciendo la transcripción de varias citocinas proinflamatorias y aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno. Las propiedades proinflamatorias de la Ang II pueden ser inhibidas con el uso de antagonistas de su receptor AT1 o mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la Ang I (ACE) (12,13,14). La Ang

II está involucrada en la producción de varias citocinas en las que se encuentra la interleucina -1 beta (IL-1B) (15). Varios estudios reportan el papel de la Ang II en la patogénesis de algunas infecciones virales (16,17,18).

El sistema renina-angiotensina (RAS) tiene dos ejes diferentes, el clásico con el péptido efector Ang II y el nuevo con el péptido efector angiotensina (1-7). Se ha demostrado que ambos péptidos están involucrados en la patogenia de la DM y sus consecuencias, nefropatía, retinopatía y cardiomiopatía en modelos animales y pacientes. En la diabetes, la Ang II actúa en su mayoría de forma perjudicial y la angiotensina es protectora (19).

El papel de la angiotensina II (Ang II) en la infección por el virus dengue es desconocido. En un estudio previo se determinó el efecto de losartán, un antagonista del receptor tipo 1 de angiotensina II (receptor AT1), y enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), sobre la expresión del antígeno viral e IL-1 β . Los ratones tratados con losartán o enalapril y los controles no tratados se infectaron intraperitonealmente con el virus dengue, y se analizaron los macrófagos. La infección dió como resultado un aumento de la producción de IL-1 β y un alto porcentaje de células que expresan antígeno viral, y esto se redujo con el tratamiento con medicamentos anti-Ang II, lo que sugiere un papel de la Ang II en la infección por el virus dengue (20).

De igual forma, las dislipidemias se refieren a un número de desórdenes lipídicos que básicamente incluyen altos niveles en suero de colesterol total, LDL, triglicéridos y bajos niveles de HDL-C. La prevalencia de dislipidemia a nivel mundial varía a través de los grupos poblacionales dependiendo de la raza, edad, factores genéticos, socioeconómicos, culturales y estilo de vida; prevalencia que ha mostrado un aumento con el desarrollo y urbanización de ciudades en el mundo (21). Aguilar-Salinas y col., (22), demostraron una gran variación de los niveles sanguíneos de lípidos en las diferentes poblaciones del mundo, debido a factores genéticos, edad, sexo, raza, hábitos alimentarios, estilo de vida, estatus socio económico, entre otros; por lo que concluyen que es necesario que cada población determine sus propios valores de referencia y no se utilice los realizados en otras latitudes.

En Ecuador, la prevalencia de hipercolesterolemia medida en la población de 10 a 59 años, es el indicador que también se encuentra un aumento progresivo conforme se incrementa la edad. Los

valores altos de colesterol total afectan al 24,5%. Entre la segunda y la quinta década, la prevalencia se triplica (17,0% a 51,1%) y entre la tercera y la quinta década es 1,7 veces más (29,9% a 51,1%). El HDL-C bajo afecta al 40,5% de la población de 10 a 59 años, mientras que los valores altos de LDL-C afecta al 20%, con tasas superiores en el rango de edad de 40 a 59 años. La hipertrigliceridemia alcanza al 28,7% del mismo rango de población. Toda esta información conforma un cuadro de dislipidemias alarmante por su dimensión en la población (23).

Estudios transversales han mostrado diferencias en los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos asociados con formas severas de DEN (24). De hecho, se ha descrito que las lipoproteínas desempeñan un papel fisiopatológico en la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección severa por dengue (25). Más recientemente Duran y col., (26) demostraron una asociación entre alteraciones del perfil lipídico y la severidad de la infección por DENV, no obstante, no se estableció esta asociación en relación a los serotipos virales, ni a la inmunidad previa al virus.

Hasta el momento, no existen estudios que relacionen inmunidad previa a los arbovirus como el dengue en la diabetes mellitus tipo 1 o 2 con la producción y el efecto proinflamatorio de la Angiotensina II (Ang II). Tomando en cuenta todos estos hallazgos, en el presente artículo, se plantea profundizar en el papel que la angiotensina II podría tener en la fisiopatogénesis de la de infección por virus dengue y su asociación a la presencia de diabetes mellitus y dislipidemias.

Enfermedades no transmisibles

La mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles continúa siendo un problema a nivel mundial y más de la mitad de los países están fuera de metas para alcanzar el objetivo de las Naciones Unidas para la reducción de un tercio de las muertes prematuras por dichos padecimientos mediante la prevención y el tratamiento para el año 2030, según un nuevo informe (27,28).

Siete de cada 10 personas en el mundo mueren de forma prematura por algún trastorno incluido dentro de los 4 grupos de enfermedades no transmisibles más comunes: enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas. La Agenda 2030 para el

Desarrollo Sostenible reconoce que las enfermedades no transmisibles son un importante obstáculo al desarrollo sostenible y existe un compromiso entre los jefes de estado y de gobierno a elaborar respuestas nacionales que logren reducir las muertes (28). Sin embargo, a pesar de los compromisos internacionales y las agencias de cooperación internacional, los gobiernos hacen menos de lo que se espera de ellos para reducir estas muertes prematuras, no se evaluaron las causas de la falta de progreso, pero se atribuyen de forma general al empeoramiento (o al menos falta de mejora) de los principales factores de riesgo, como presión arterial, diabetes, obesidad, uso de alcohol y tabaco, y dificultades para prevenir, tratar o controlar las enfermedades (29).

Al analizar la probabilidad de muerte por enfermedades no transmisibles y año de cumplimiento de la meta 3,4 de los objetivos de desarrollo sostenible, Ecuador presenta un porcentaje de probabilidad de morir entre 0 y 80 años de cualquier enfermedad no trasmisible en la mujer/hombre de 32,9%/40,6%, respectivamente. Por otro lado, la dinámica de transmisión de un arbovirus como el dengue depende de interacciones entre el ambiente, el agente, la población de huéspedes y el vector. La magnitud e intensidad de estas interacciones definirán la transmisión en una comunidad, región o país. Estos componentes pueden dividirse en macrofactores (ambientales, socioeconómicos, políticos, técnicos y administrativos) y microfactores determinantes (individuales del huésped, del agente viral y de los vectores) (30).

En la Provincia de Manabí, existen insuficiencias con respecto a la atención en salud, lo que dificulta un diagnóstico oportuno para el manejo de las arbovirosis emergentes y reemergentes. Dengue, Chikungunya y Zika, se han constituido en problemas de la salud pública, no solo en Ecuador sino en toda la región, con presentaciones de morbilidad muy agresivas en el caso del Dengue grave, enfermedades reumáticas por Chikungunya y secuelas de microcefalia en recién nacidos de madres que tuvieron Zika. Ante esto, surge la necesidad evidente de implementar estrategias de prevención y control, por lo que la OMS recomienda vigilancia activa, aplicar actividades de respuesta y la investigación de factores predisponentes y de riesgo en cada localidad (31).

En Ecuador, la diabetes mellitus están afectando a la población con tasas cada vez más elevadas. Según la encuesta ENSANUT, la prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años es de

1.7% y si este hecho pudiera estar asociado a marcadores proinflamatorios como la Angiotensina II y las dislipidemias (32).

Los virus y la bioquímica corporal

En las últimas décadas se ha podido observar la aparición y resurgimiento de infecciones causadas por arbovirus (virus transmitidos por artrópodos). Los arbovirus son un grupo taxonómicamente heterogéneo de más de 500 virus; de éstos, aproximadamente 150 causan enfermedad en el hombre. Presentan una gran capacidad de adaptación tanto al huésped como al vector y al medio ambiente. De este grupo de virus, cabe destacar como patógenos para el ser humano los géneros Flavivirus como el virus Dengue (DENV), Fiebre amarilla (FAV), Zika (ZIKV) y Virus del Nilo Occidental (VNO), Alfavirus como el Chikungunya (CHIKV) y los Orthobunyavirus, como el virus Oropouche (OROV) de reciente actividad epidemiológica en el continente americano (31,32).

Las enfermedades producidas por arbovirus son un problema grave a nivel mundial, debido a que su vigilancia y prevención implica también la vigilancia de sus vectores, lo que hace difícil su control y casi imposible evitar su expansión a cualquier país tropical o subtropical, e incluso algunas regiones templadas. Los DENV, son considerados reemergentes y endémicos, mientras que los CHIKV y ZIKV se han caracterizado por haber emergido en América a partir del año 2013, y están presentes en la actualidad, en la mayoría de los países latinoamericanos, incluyendo Ecuador. Tienen en común que se transmiten por el mismo vector: Mosquitos *Aedes aegypti*. y *albopictus* La emergencia y re emergencia de estas arbovirosis han impactado negativamente a la salud pública veterinaria y humana con altos costos a la maquinaria productiva de los países afectados (33).

El DENV es un miembro de la familia Flaviviridae, representado por cuatro serotipos virales antigénicamente relacionados (DENV-1, 2, 3, 4, 5). Son biológicamente transmitidos a los humanos por mosquitos vectores y el quinto serotipo, hasta el momento, ha demostrado actividad en primates no humanos. Su presencia se ha determinado en muchos países de los diferentes continentes y su amplia distribución y elevada morbilidad lo ha convertido en un problema de salud pública en países tropicales (34).

En Ecuador, el Dengue (DEN) representa un prioritario y creciente problema de salud pública en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores, ha mostrado un comportamiento endemo-epidémico desde su aparición a finales de 1988; año desde el cual y de manera progresiva y en aparente concordancia con la dispersión del vector y la circulación de nuevos serotipos virales, se han registrado varios ciclos epidémicos, de hecho, en el año 2017 para la semana epidemiológica 52, el DEN representó el 13% del total de notificación de brotes en el país, correspondiendo el 2% a la provincia de Manabí (7). La persistencia de la transmisión de la enfermedad está asociada a determinantes sociales, económicos, ambientales y culturales que en mayor o menor magnitud están presentes en aproximada en el 70% de la extensión territorial del país, donde se estima habitan 8'220.000 personas que están en riesgo de enfermar por esta patología (33).

El DENV es un virus de ARN de sentido positivo de la familia Flaviviridae y está representado por cinco tipos antigénicamente distintos (tipos 1 a 5). Los síntomas de la enfermedad varían desde fiebre leve hasta formas graves de enfermedad, clasificadas como dengue sin signos de alarma (DSSA), dengue con signos de alarma (DCSA) y dengue grave (DG) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (34).

Estudios previos han demostrado una asociación entre los perfiles de lípidos circulantes y la infección por virus. En este sentido, la lipoproteína de alta densidad (HDL) y la lipoproteína de baja densidad (LDL) son capaces de modular la infectividad del virus de la hepatitis C (familia Flaviviridae), promoviendo las interacciones virus-célula facilitando la entrada de la célula viral. Hay algunos informes sobre la asociación de la gravedad del dengue con las alteraciones de las lipoproteínas. Otros estudios también han demostrado que las alteraciones sistémicas de los lípidos podrían alterar los microambientes de los lípidos y ser relevantes en las manifestaciones de la enfermedad (35-37).

Así mismo, la DM 1 se manifiesta clínicamente después de la destrucción de alrededor del 80-90% de las células Beta. Antes de que se observen las manifestaciones clínicas iniciales existe un período de duración variable que se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos circulantes contra antígenos específicos de los islotes, como, por ejemplo, la glutamato descarboxilasa (GAD-65), insulina e IA-2. A pesar que la mayoría de los casos de DM tipo 1 ocurren antes de

los 20 años, existe un pequeño grupo de adultos entre los 25 – 35 años capaces de desarrollar DM tipo 1. Inversamente, hay una creciente preocupación en el sentido de un aumento de la incidencia de DM tipo 2 (con marcada insulinoresistencia) en adolescentes y adultos jóvenes que podrían ser catalogados en principio como diabéticos tipo 1. En ambos casos, una mala clasificación en estos grupos problema podría conllevar a una conducta terapéutica errada con la consiguiente pérdida de tiempo y peligros inherentes a complicaciones agudas para los pacientes (4,9).

Perspectivas futuras

El efecto de Ang II en la infección viral no ha sido ampliamente estudiado. El papel de Ang II en la patogénesis respiratoria viral se ha documentado recientemente. En este sentido, la infección por el virus de la influenza A H7N9 se acompaña de un aumento en el nivel de Ang II, eventos inflamatorios y títulos virales elevados en el tejido pulmonar, que se asocian con la progresión de la enfermedad y la mortalidad, que se reducen con el tratamiento con losartan y ACE (14, 18). Estudios in vitro han demostrado una disminución de la producción excesiva de superóxido en células infectadas con rinovirus tratadas con losartán (22). Toda esta información indica un posible papel de Ang II en la patogénesis viral. En consecuencia, el bloqueo de los receptores AT1 con losartán, un antagonista del receptor AT1 de angiotensina II, y la inhibición de la ECA con enalapril redujeron el porcentaje de macrófagos que expresaban antígenos DENV2, lo que sugiere una disminución en la penetración celular por el virus y un papel de Ang II en la infección por dengue. El mecanismo por el cual Ang II afecta la penetración del virus del dengue regulada por sigue sin estar claro; sin embargo, la interacción del virus con los receptores AT1 o los receptores de fagocitosis podría estar involucrada (20). Resulta interesante identificar factores de influencia en la morbilidad y evolución clínica de la diabetes mellitus y determinar si hay o no asociación entre los valores séricos de angiotensina II en pacientes diabéticos y el antecedente de infección por dengue y si esto estaría asociado a la presencia de dislipidemias en estos pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Estatal del Sur de Manabí por el financiamiento otorgado.

Referencias

1. Crevel RV, Vijver SV, Moore DAJ. La epidemia mundial de diabetes: ¿qué significa para las enfermedades infecciosas en los países tropicales? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (6): 457-468.
2. Bertachi A, Ramkissoon CM, Bondia J, Vehi J. Control automatizado de glucosa en sangre en la diabetes tipo 1: una revisión del progreso y los desafíos. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65 (3): 172-181.
3. Beeck A op, y Eizirik D. Infecciones virales en la diabetes mellitus tipo 1: ¿por qué las células β ? *Nat Rev Endocrinol.* 2016; (12): 263-273. DOI: 10,1038 / nrendo.2016.30
4. Cavalcanti LPG, D'angelo SM, Rocha Queiroz D, por Almeida Barreto F, Siquiera Ax A, Miyajima F. Este es un aumento reciente en muertes atribuibles a diabetes tipo 2 (T2D) área epidémica en Brasil? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51 (1): 63-65.
5. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. Un análisis preliminar del virus de la hepatitis C en las células de los islotes pancreáticos. *Virology J.* 2017; 14: 237. DOI 10.1186 / s12985-017-0905-3
6. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, Fabiani S, Marchi S, Ferri C, Ferrannini E, Fallahi P. Infección por el virus de la hepatitis C y diabetes mellitus tipo 1 . *World J Diabetes.* 2014; 5: 586-600
7. Ryder E, Ryder S. Infección por el virus de la encefalitis equina venezolana humana y diabetes en el estado Zulia, Venezuela. *J Med Virol.* 1983; 11 (4), 327-332.
8. por Almeida Barreto F, Montenegro Jr. R, Oliveira Fernandes V, Oliveira R, por Araújo Batista L, Hussain A, Pamplona de Goes Cavalcanti L. Chikungunya y diabetes, ¿qué sabemos? *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:32. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0329-2>
9. Wiwanitkit V. Dengue y diabetes mellitus: interrelación. *Ann Clin Exp Metabol.* 2017; 2 (3): 1022.
10. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, Brzić I, Jonjić S, Konrad D, Wensveen FM, Poli B. El interferón- γ inducido por virus causa

- resistencia a la insulina en el músculo esquelético y los descarrilamientos Control glucémico en la obesidad. *Inmunidad* 2018; 49 (1): 164-177.e6. doi: 10.1016 / j.immuni.2018.05.005.
11. Korbel L, Spencer JD. Diabetes mellitus e infección: una evaluación de los costos de utilización y gestión hospitalaria en los Estados Unidos. *J Complicaciones de la diabetes*. 2015; 29 (2): 192-195.
 12. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: nuevos roles en inflamación, inmunología y envejecimiento. *EMBO Mol Med*. 2010; 2: 247-257.
 13. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Suzuki Y, Ruperez M, Mezzano S, Ardiles L, Fair P, Ortiz A, Egidio J. Expresión renal de los receptores de angiotensina tipo 2 (AT2) durante el daño renal. *Riñón Int Supl*. 2003; 86: S21 - S26
 14. Vargas R, Rincón J, Pedrañez A, Viera N, Hernández-Fonseca JP, Peña C, Mosquera J. Papel de la angiotensina II en eventos inflamatorios cerebrales durante la diabetes experimental en ratas. *Brain Res*. 2012; 1453: 64–76
 15. Chang Y, Wei W. Angiotensina II en inflamación, inmunidad y artritis reumatoide. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179: 137-145. doi: 10.1111 / cei.12467
 16. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogía de ACE2: una peptidasa en el sistema renina-angiotensina, un receptor de SARS y un compañero para los transportadores de aminoácidos. *Pharmacol Ther*. 2010; 128: 119-128. doi: 10.1016 / j.pharmthera.2010.06.003
 17. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang L, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhen W, Cai M, Penninger JM, Jiang C, Wang X. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) media la lesión pulmonar aguda inducida por el virus de la influenza H7N9. *Sci Rep*. 2014; 4: 7027–7032. doi: 10.1038 / srep07027
 18. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. La enzima convertidora de angiotensina 2 es un receptor funcional para el SARS coronavirus. *La naturaleza* 2003; 426: 450–454

19. Rein J, Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes. *Proteína Pept Lett.* 2017; 24 (9): 833-840. doi: 10.2174 / 0929866524666170728144357.
20. Hernández-Fonseca JP, Duran A, Valero N, Mosquera J. Losartan y enalapril disminuyen la absorción viral y la producción de interleucina beta por los macrófagos en una infección experimental por el virus del dengue *Arch Virol.* 2015; Volumen 160 (11): 2861-2865. DOI 10,1007 / s00705-015-2581-1.
21. İlhan ÇETİN, Beytullah YILDIRIM, setemsettin ŞAHİN, İdris ŞAHİN, İlker ETİKAN. Los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas, la prevalencia de dislipidemia y los factores que influyen en estos parámetros en una población turca que vive en la provincia de Toka. *Turk J Med Sci.* 2010; 40 (5): 771-782.
22. Aguilar Salinas C, Gómez Pérez F, Lerman Garber I, Vázquez Chávez C, Pérez Méndez O, Posadas Romero C. Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2004; Vol. 12 (1): 7-41.
23. Situación epidemiológica de Freire W. La Nueva en Ecuador. *Revista Informativa OPS / OMS* Edición 32. 2014; pp 5-13. Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=comunicacion-social&alias=509-bol
24. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK,
25. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. Efectos beneficiosos de la hiperlipidemia inducida por citoquinas. *Z Ernährungswiss.* 1998; 37 (1): 66–74.
26. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Asociación de alteraciones del perfil lipídico con formas graves de dengue en humanos. *Arch Virol* 160 (7): 1687-1692. doi: 10,1007 / s00705-015-2433-z. 2015
27. NCD Countdown 2030 colaboradores. NCD Countdown 2030: Tendencias mundiales de la mortalidad por enfermedades no transmisibles y progreso hacia la meta del Objetivo de Desarrollo Sostenible 3.4. *Lancet* 22 de septiembre de 2018; 392 (10152): 1072-1088. doi: 10.1016 / 0140-6736 (18) 31992-5. PMID: 30264707.

28. Organización Mundial de la Salud. Objetivos de Desarrollo Sostenible: Objetivos. Consultado en versión electrónica. Disponible en: <http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>
29. The Lancet. NCD Countdown 2030: fortalecimiento de la rendición de cuentas. Lancet 22 de septiembre de 2018; 392 (10152): 986. Doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 32253-0. PMID: 30264709.
30. Dutra HL, Caragata EP, Moreira LA. La amenaza arboviral reemergente: enemigos ocultos: la aparición de enfermedades arbovirales oscuras y el posible uso de Wolbachia en su control. Bioensayos 2017; 39 (2). doi: 10,1002 / bies. 201600175
31. Arredondo, G., Menéndez, H., Medina, C. (2016). Arbovirus en América Latina. Ley Pediátrica Mex vol.37 no.2 2016 Mar; 37 (2): 111-131.
32. Gaceta Epidemiológica del año 2017. SIVEALERTA SE 52.
33. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional. (2013) Boletín epidemiológico No. 17 de la situación del dengue en Ecuador. Quito, Ecuador.
34. Organización Mundial de la Salud. (2017) Obtenido de dengue y chicungunya: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>
35. Normile D. El sorprendente nuevo virus del dengue arroja una llave en los esfuerzos de control de enfermedades. Science 2013; 342: 415.
36. Pautas de dengue para diagnóstico, tratamiento, prevención y control, 3ª ed. 2009. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
37. Voisset C, Callens N, Blanchard E. Las lipoproteínas de alta densidad facilitan la entrada del virus de la hepatitis C a través del receptor de barrido clase B tipo I. J Biol Chem. 2005; 280: 7793–7799

References

1. Crevel RV, Vijver SV, Moore DAJ. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries ?. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (6): 457-468.
2. Bertachi A, Ramkissoon CM, Bondia J, Vehí J. Automated blood glucose control in type 1 diabetes: A review of progress and challenges. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65 (3): 172-181.
3. Op de Beeck A, & Eizirik D. Viral infections in type 1 diabetes mellitus - why the β cells ?. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; (12): 263-273. DOI: 10.1038 / nrendo. 2016.30
4. Cavalcanti LPG, D'angelo SM, Rocha Queiroz D, by Almeida Barreto F, Machado Siquier A, Miyajima F. Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil ?. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51 (1): 63-65.
5. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virology J.* 2017; 14: 237. DOI 10.1186 / s12985-017-0905-3
6. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, Fabiani S, Marchi S, Ferri C, Ferrannini E, Fallahi P. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014; 5: 586-600
7. Ryder E, Ryder S. Human Venezuela equine encephalitis virus infection and diabetes in Zulia State, Venezuela. *J Med Virol.* 1983; 11 (4), 327-332.
8. from Almeida Barreto F, Montenegro Jr. R, Oliveira Fernandes V, Oliveira R, from Araújo Batista L, Hussain A, Pamplona de Góes Cavalcanti L. Chikungunya and diabetes, what do we know? *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:32. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0329-2>
9. Wiwanitkit V. Dengue and Diabetes Mellitus: Interrelationship. *Ann Clin Exp Metabol.* 2017; 2 (3): 1022.
10. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, Brizić I, Jonjić S, Konrad D, Wensveen FM, Poli B. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin

- Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity* 2018; 49 (1): 164-177.e6. doi: 10.1016 / j.immuni. 2018.05.005.
11. Korbel L, Spencer JD. Diabetes Mellitus and Infection: An Evaluation of Hospital Utilization and Management Costs in the United States. *J Diabetes Complications*. 2015; 29 (2): 192-195.
 12. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010; 2: 247-257.
 13. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Suzuki Y, Ruperez M, Mezzano S, Ardiles L, Justo P, Ortiz A, Egidio J. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage. *Kidney Int Suppl*. 2003; 86: S21 – S26
 14. Vargas R, Rincon J, Pedrañez A, Viera N, Hernández-Fonseca JP, Peña C, Mosquera J. Role of Angiotensin II in the brain inflammatory events during experimental diabetes in rats. *Brain Res*. 2012; 1453: 64–76
 15. Chang Y, Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179: 137-145. doi: 10.1111 / cei.12467
 16. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010; 128: 119-128. doi: 10.1016 / j.pharmthera. 2010.06.003
 17. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang L, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhen W, Cai M, Penninger JM, Jiang C, Wang X. Angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 2014; 4: 7027–7032. doi: 10.1038 / srep07027
 18. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450–454
 19. Rein J, Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes. *Protein Pept Lett*. 2017; 24 (9): 833-840. doi: 10.2174 / 0929866524666170728144357.

20. Hernández-Fonseca JP, Duran A, Valero N, Mosquera J. Losartan and enalapril decrease viral absorption and interleukin1 beta production by macrophages in an experimental dengue virus infection Arch Virol. 2015; Volume 160 (11): 2861-2865. DOI 10.1007 / s00705-015-2581-1.
21. İlhan ÇETİN, Beytullah YILDIRIM, Şemsettin ŞAHİN, İdris ŞAHİN, İlker ETİKAN. Serum lipid and lipoprotein levels, dyslipidemia prevalence, and the factors that influence these parameters in a Turkish population living in the province of Toka. Turk J Med Sci. 2010; 40 (5): 771-782.
22. Aguilar Salinas C, Gómez Pérez F, Lerman Garber I, Vázquez Chávez C, Pérez Méndez O, Posadas Romero C. Diagnosis and treatment of dyslipidemias: position of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology. Journal of Endocrinology and Nutrition. 2004; Vol. 12 (1): 7-41.
23. Freire W. The New Epidemiological Situation in Ecuador. PAHO / WHO Information Magazine Edition 32. 2014; pp 5-13. Available at: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=comunicacion-social&alias=509-boletin-informativo-n0-32-junio-2014-1&Itemid=599
24. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK,
25. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. Z Ernährungswiss. 1998; 37 (1): 66–74.
26. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. Arch Virol 160 (7): 1687-1692. doi: 10.1007 / s00705-015-2433-z. 2015
27. NCD Countdown 2030 collaborators. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. Lancet 22 Sep 2018; 392 (10152): 1072-1088. doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 31992-5. PMID: 30264707.

28. World Health Organization. Sustainable Development Goals: Goals. Consulted in electronic version. Available at: <http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>
29. The Lancet. NCD Countdown 2030: strengthening accountability. *Lancet* 22 Sep 2018; 392 (10152): 986. doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 32253-0. PMID: 30264709.
30. Dutra HL, Caragata EP, Moreira LA. The re-emerging arboviral threat: Hidden enemies: The emergence of obscure arboviral diseases, and the potential use of Wolbachia in their control. *Bioessays* 2017; 39 (2). doi: 10.1002 / bies. 201600175
31. Arredondo, G., Menendez, H., Medina, C. (2016). Arbovirus in Latin America. *Pediatric Act Mex* vol.37 no.2 2016 Mar; 37 (2): 111-131.
32. *Epidemiological Gazette of the year 2017*. SIVEALERTA SE 52.
33. Ministry of Public Health, National Directorate. (2013). *Epidemiological bulletin No. 17 of the situation of Dengue in Ecuador*. Quito, Ecuador.
34. World Health Organization. (2017). Obtained from dengue and chikungunya: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>
35. Normile D. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science* 2013; 342: 415.
36. *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*, 3rd edn. 2009. World Health Organization, Geneva. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
37. Voisset C, Callens N, Blanchard E. High density lipoproteins facilitates hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I. *J Biol Chem*. 2005; 280: 7793–7799

Referências

1. Crevel RV, Vijver SV, Moore DAJ. A epidemia global de diabetes: o que significa para doenças infecciosas em países tropicais? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (6): 457-468.
2. Bertachi A, Ramkissoon CM, Bondia J, Vehí J. Controle automatizado de glicose no sangue no diabetes tipo 1: Uma revisão do progresso e dos desafios. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65 (3): 172-181.
3. Op de Beeck A e Eizirik D. Infecções virais no diabetes mellitus tipo 1 - por que as células β ? *Nat Rev Endocrinol.* 2016; (12): 263-273. DOI: 10.1038 / nrendo 2016.30
4. Cavalcanti GLP, D'angelo SM, Rocha Queiroz D, por Almeida Barreto F, Machado Siquier A e Miyajima F. É o recente aumento nas mortes atribuíveis ao diabetes tipo 2 (T2D) associado ao mais recente surto de chikungunya em uma grande área epidêmica no Brasil? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51 (1): 63-65.
5. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. Uma análise preliminar do vírus da hepatite C em células de ilhotas pancreáticas. *Virology J.* 2017; 14: 237. DOI 10.1186 / s12985-017-0905-3
6. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, Fabiani S, Marchi S, Ferri C, Ferrannini E, Fallahi P. Infecção pelo vírus da hepatite C e diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 . *Mundo J Diabetes.* 2014; 5: 586-600
7. Ryder E, Ryder S. Infecção por vírus da encefalite equina humana na Venezuela e diabetes no Estado de Zulia, Venezuela. *J Med Virol.* 1983; 11 (4), 327-332.
8. de Almeida Barreto F, Montenegro Jr. R, Oliveira Fernandes V, Oliveira R, de Araújo Batista L, Hussain A, Pamplona de Góes Cavalcanti L. Chikungunya e diabetes, o que sabemos? *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:32. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0329-2>
9. Wiwanitkit V. Dengue e Diabetes Mellitus: Inter-relação. *Ann Clin Exp Metabol.* 2017; 2 (3): 1022.
10. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, Brizić I, Jonjić S, Konrad D, Wensveen FM, Poli B. Interferon- γ induzido por vírus causa resistência à insulina no músculo esquelético e descarrilamentos Controle glicêmico na obesidade. *Imunidade* 2018; 49 (1): 164-177.e6. Doi: 10.1016 / j.immuni.2015.05.005.

11. Korbel L., Spencer JD. Diabetes Mellitus e infecção: uma avaliação dos custos de utilização e gerenciamento hospitalar nos Estados Unidos. *J Complicações em Diabetes*. 2015; 29 (2): 192-195.
12. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensina II revisitada: novos papéis na inflamação, imunologia e envelhecimento. *EMBO Mol Med*. 2010; 2: 247-257.
13. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Suzuki Y, Ruperez M, Mezzano S, Ardiles L, Justo P, Ortiz A, Egidio J. Expressão renal de receptores da angiotensina tipo 2 (AT2) durante lesão renal. *Suplemento Int Int*. 2003; 86: S21 - S26
14. Vargas R, Rincon J, Pedrañez A, Viera N, Hernández-Fonseca JP, Peña C, Mosquera J. Papel da angiotensina II nos eventos inflamatórios cerebrais durante diabetes experimental em ratos. *Brain Res*. 2012; 1453: 64–76
15. Chang Y, Wei W. Angiotensina II na inflamação, imunidade e artrite reumatóide. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179: 137-145. doi: 10.1111 / cei.12467
16. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogia de ACE2: uma peptidase no sistema renina-angiotensina, um receptor SARS e um parceiro para transportadores de aminoácidos. *Pharmacol Ther*. 2010; 128: 119-128. doi: 10.1016 / j.pharmthera.2010.06.003
17. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang L, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhen W, Cai M, Penninger JM, Jiang C, Wang X. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) medeia a lesão pulmonar aguda induzida pelo vírus influenza H7N9. *Sci Rep*. 2014; 4: 7027-7032. doi: 10.1038 / srep07027
18. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. A enzima conversora de angiotensina 2 é um receptor funcional da SARS coronavírus Natureza 2003; 426: 450–454
19. Rein J, Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes. *Protein Pept Lett*. 2017; 24 (9): 833-840. doi: 10.2174 / 0929866524666170728144357.
20. Hernández-Fonseca JP, Duran A, Valero N, Mosquera J. Losartan e enalapril diminuem a absorção viral e a produção beta de interleucina 1 por macrófagos em uma infecção experimental pelo vírus da dengue *Arch Virol*. 2015; Volume 160 (11): 2861-2865. DOI 10.1007 / s00705-015-2581-1.
21. İlhan ÇETİN, Beytullah YILDIRIM, ettemsettin ŞAHİN, İdris ŞAHİN, İlker ETİKAN. Níveis séricos de lipídios e lipoproteínas, prevalência de dislipidemia e os fatores que

- influenciam esses parâmetros em uma população turca que vive na província de Toka. Turk J. Med. Sci. 2010; 40 (5): 771-782.
22. Aguilar Salinas C, Gómez Pérez F, Lerman Garber I, Vázquez Chávez C, Pérez Méndez O, Posadas Romero C. Diagnóstico e tratamento de dislipidemias: posição da Sociedade Mexicana de Nutrição e Endocrinologia. *Jornal de Endocrinologia e Nutrição*. 2004; Vol. 12 (1): 7-41.
 23. Freire W. A nova situação epidemiológica no Equador. *Revista de Informação da OPAS / OMS*, edição 32. 2014; pp 5-13. Disponível em: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=comunicacion-social&alias=509-bol
 24. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK,
 25. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. Efeitos benéficos da hiperlipidemia induzida por citocinas. *Z Ernährungswiss*. 1998; 37 (1): 66–74.
 26. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Associação de alterações do perfil lipídico com formas graves de dengue em humanos. *Arch Virol* 160 (7): 1687-1692. doi: 10.1007 / s00705-015-2433-z. 2015
 27. Colaboradores da NCD Countdown 2030. Contagem regressiva de DNT 2030: tendências mundiais da mortalidade por doenças não transmissíveis e progresso em direção à meta do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3.4. *Lancet* 22 Sep 2018; 392 (10152): 1072-1088. doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 31992-5. PMID: 30264707.
 28. Organização Mundial da Saúde. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável: Objetivos. Consultado em versão eletrônica. Disponível em: <http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>
 29. The Lancet. NCD Countdown 2030: fortalecendo a prestação de contas. *Lancet* 22 de setembro de 2018; 392 (10152): 986. doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 32253-0. PMID: 30264709.
 30. Dutra HL, Caragata EP, Moreira LA. A ameaça re-emergente dos arbovirais: Inimigos ocultos: O surgimento de doenças arbovirais obscuras e o uso potencial de Wolbachia em seu controle. *Bioessays* 2017; 39 (2). doi: 10.1002 / ano 201600175
 31. Arredondo, G., Menendez, H., Medina, C. (2016). Arbovírus na América Latina. *Lei Pediátrica Mex* vol.37 no.2 2016 mar; 37 (2): 111-131.

32. Diário Epidemiológico do Ano 2017. SIVEALERTA SE 52.
33. Ministério da Saúde Pública, Direção Nacional. (2013). Boletim epidemiológico nº 17 da situação da dengue no Equador. Quito, Equador.
34. Organização Mundial da Saúde. (2017). Obtido em dengue e chicungunya: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>
35. Normile D. Surpreendente novo vírus da dengue lança uma chave nos esforços de controle de doenças. *Ciência* 2013; 342: 415.
36. Diretrizes de dengue para diagnóstico, tratamento, prevenção e controle, 3ª ed. 2009. Organização Mundial da Saúde, Genebra. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
37. Voisset C, Callens N, Blanchard E. As lipoproteínas de alta densidade facilitam a entrada do vírus da hepatite C através do receptor de sequestrador classe B tipo I. *J. Biol Chem.* 2005; 280: 7793-7799

©2019 por el autor. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).