

11213
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.

“ RELACION ENTRE LOS NIVELES DE PROTEINA C
REACTIVA Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2”.

Trabajo de investigación que presenta el Dr.

Alberto Aguilar García.

Para obtener el diploma de la Especialidad de:

ENDOCRINOLOGÍA.

Asesor:

Dra. Alma Vergara López.



ISSSTE

México DF Febrero 2004

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.


DR. MIGUEL ANGEL GUILLÉN GONZALEZ
JEFE DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA.


DRA. ALMA VERGARA LOPEZ.
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA.
ASESOR DE TESIS.


DR. ALBERTO AGUILAR GARCIA.
RESIDENTE DE 4RTO AÑO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICADA A:

MARIA DOLORES GARCIA CUELLAR (*IN MEMORIAN*).

ALBERTO AGUILAR CARRILLO

ESTHER AGUILAR GARCIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

Las complicaciones macrovasculares son la causa líder de morbi-mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Dentro de estas complicaciones se incluyen enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad carotídea. (1,2).

Con base en los resultados de investigaciones recientes, existe una evidencia cada vez más fuerte de que el engrosamiento de la íntima-media carotídea es un fuerte predictor de la incidencia de eventos cardiovasculares en la población general(3,4) y en pacientes diabéticos tipo 1 (5) y tipo 2 (6,7).

Así mismo, existe correlación entre los niveles séricos de proteína C reactiva y obesidad (8), el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos (9) ó diabetes franca (10); más aún, se ha observado correlación entre los niveles de proteína C reactiva y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y se considera que aquella puede tener un papel como marcador del proceso inflamatorio involucrado en el desarrollo de la enfermedad macrovascular en los pacientes diabéticos, teniendo inclusive un probable papel como factor pronóstico(11-13). Sin embargo, sólo existe un estudio publicado que relacione los niveles de proteína C reactiva con los niveles de hemoglobina glucosilada, y este fue realizado en una población de 73 pacientes diabéticos de origen árabe; no existen en nuestro medio estudios que verifiquen la certeza de tal aseveración.

Por último, desconocemos si la relación (en caso de existir) es lineal , semilogarítmica ó logarítmica; lo anterior puede tener gran importancia clínica, ya que la incidencia de complicaciones sería mucho mayor si la relación es logarítmica ó semilogarítmica para un nivel dado de la relación proteína C reactiva : hemoglobina glucosilada, que si se trata de una relación lineal, en cuyo caso la relación sería 1:1. Se desconoce el patrón de dicha correlación.

El objetivo del presente estudio es verificar si existe correlación entre los niveles de proteína C reactiva y los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con DM2, mediante una muestra calculada en base a la incidencia de la diabetes mellitus 2 en nuestra población. Como objetivo secundario, en caso de encontrar dicha correlación, se describirá el patrón (aritmético vs logarítmico) de la misma.

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio es de tipo observacional, transversal, prospectivo, descriptivo, abierto; en la muestra se incluyeron a los pacientes diabéticos tipo 2 captados en la consulta externa del Servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de noviembre que cumplieron con los criterios de inclusión.

Debido a que el estudio pretende identificar si existe relación entre los niveles de proteína C reactiva y hemoglobina glucosilada, el cálculo de la muestra se hizo en base a la población total potencial de diabéticos que son atendidos en la consulta externa del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de Noviembre; en este caso en particular se consideró una población total potencial de 800 pacientes diabéticos, por lo tanto, el número de observaciones mínimo para tener un poder del 95% se calculó en el 10% , lo que en nuestra población representaba 80 pacientes, lo cual concuerda con las muestras de poblaciones diabéticas estudiadas en la literatura consultada (11).

En este estudio se incluyeron los pacientes que reunieron las siguientes características:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 captados en la consulta externa de endocrinología, mayores de 25 años, que contaran con los siguientes estudios de laboratorio : hemoglobina glucosilada, niveles séricos de proteína C reactiva, biometría hemática completa, examen general de orina, niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, nitrógeno ureico de la sangre, creatinina sérica, depuración de creatinina en orina de 24 h de al menos 12 meses previos a la toma de la muestra para proteína C reactiva.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

Pacientes diabéticos tipo 2 con alguna de la siguientes condiciones: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones intercurrentes, enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, falla renal crónica terminal: depuración de creatinina menor a 20 mililitros por minuto), dislipidemia descontrolada (colesterol LDL mayor a 190 mg/dL, ó colesterol total mayor a 240 mg/dL)(14).

Los criterios de eliminación fueron los siguientes:

Pérdida del paciente. Muerte durante el periodo de estudio. Exámenes de laboratorio incompletos ó sugerentes de proceso infeccioso (biometría hemática con leucocitosis o examen general de orina con criterios de infección de vías urinarias)

El estudio estadístico se hizo mediante la aplicación de medidas de tendencia central (media aritmética) y desviación estándar, la evaluación de la posible relación entre los niveles séricos de proteína C reactiva y los niveles de hemoglobina glucosilada se hizo mediante coeficiente de correlación lineal simple, una vez obtenido este resultado se aplicó la prueba *t* para verificar si existía o no correlación entre las variables evaluadas; la formula empleada para tal efecto es la siguiente (16) :

$$t = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$

Donde :

t = prueba estadística para verificar correlación entre las variables estudiadas.

n = tamaño de la muestra.

r = coeficiente de correlación calculado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

En la tabla 1 se enlistan los resultados en general de las variables de interés; en particular llama la atención el resultado de la ausencia de correlación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y proteína C reactiva (casilla 7 de las columnas 4 y 5 de la tabla), con un resultado de coeficiente de correlación lineal de 0.04 y un valor *t* de -0.01; por lo cual, en base a los resultados obtenidos en la muestra estudiada, podemos concluir que al menos en este estudio, no existe evidencia de que se correlacionen los niveles de proteína C reactiva y los niveles de hemoglobina glucosilada (ver gráfica 1). Es interesante señalar que los pacientes que alcanzaron las cifras más altas de proteína C reactiva no son los mismos que alcanzaron las cifras más altas de hemoglobina glucosilada; en la muestra estudiada el comportamiento de ambas variables es mutuamente independiente.

Con respecto a las demás variables, tampoco se observó correlación entre los niveles de PCR con ninguna de ellas.

Tabla 1.

TABLA 1 DATOS GENERALES

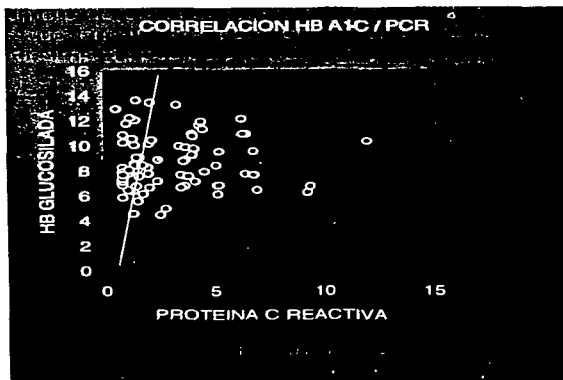
VARIABLE	PROMEDIO	Desviación	Coeficiente de	VALOR t
O NUMERO		Estándar	Correlación	+2.086
MUJERES	53			
HOMBRES	27			
EDAD	60.74	11.33		
Proteína C reactiva	3.01	2.33		
Hb A1c	8.68	2.15	0.04	0.01
BUN	17.43	6.98	0.15	0.13
Creatinina sérica	0.95	0.32	0.25	0.15
Colesterol total	188.70	31.80	0.01	0.00
Triglicéridos	191.51	93.66	0.08	0.06
HDL	44.98	12.32	-0.02	0.00
LDL	109.59	28.88	-0.18	-0.12
Tiempo de evolución	11.91	9.48	-0.08	-0.05
IAM previo	NA	NA	NA	NA
CCr (ml / minuto)	78.21	28.00	-0.08	-0.05
Fondo de ojo	NA	NA	NA	NA

NA = No aplicable a variables discretas.

En nuestro laboratorio, la determinación de los niveles de proteína C reactiva se hace mediante nefelometría, los valores normales son entre 0.0 y 3.00 mg / L ; en promedio, los pacientes de nuestro estudio tuvieron cifras de 3.01 mg / L, con una desviación estándar de 2.33 mg / L, lo que nos habla de que los pacientes diabéticos tienden a presentar un estado inflamatorio crónico; sin embargo, no podemos afirmar que exista correlación entre la génesis de tal estado inflamatorio con los niveles de hemoglobina glucosilada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1



ANÁLISIS DE RESULTADOS .

Con los resultados obtenidos no es posible corroborar que exista correlación entre los niveles de Hb A1c y PCR, podemos comentar los siguientes puntos al respecto:

a) El paciente diabético es particularmente susceptible de desarrollar infecciones oportunistas (gingivitis, vaginitis o micosis superficiales), todos los pacientes incluidos tenían biometrías hemáticas normales, exámenes generales de orina normales, y carecían de evidencia clínica de procesos infecciosos; sin embargo no se controlaron activamente procesos tales como vaginitis(clínicamente nuestros pacientes no tenían datos sugestivos de presentar vaginitis), y no se consideró que por su localización fueran capaces de evocar una respuesta inflamatoria sistémica (micosis superficiales); por lo tanto no podemos decir que no estuvieran presentes y que no influyeran en los niveles de proteína C reactiva. Cabe mencionar que en un trabajo realizado por Gaenger et al., tampoco fue posible correlacionar los niveles de proteína C reactiva con los niveles de Hb A1c o lípidos (17); en este estudio sí se contó con una población testigo, y se observó que los pacientes diabéticos persistentemente presentan niveles elevados de PCR, con base en los resultados de nuestro estudio podemos inferir que en nuestra población se observa un fenómeno igual, ya que nosotros encontramos que al menos el 50% de nuestros pacientes tienen niveles superiores al rango normal.

b) Otra posible explicación es, que al menos inicialmente, si se correlacionen los niveles de proteína C reactiva con los de la Hb A1c (hemoglobina glucosilada), en el entendido de que la hiperglucemia (y por lo tanto niveles elevados de HbA1c) son los responsables del daño microvascular (como lo demuestran el DCCT y el UKPDS) (18,19), y que posteriormente, conforme se establece un proceso aterosclerótico acelerado en el paciente diabético, este proceso inflamatorio a nivel del endotelio vascular sea lo suficientemente intenso como explicar niveles altos de proteína C

reactiva, aún en presencia de niveles solo ligeramente elevados de Hb A1c (es decir, con el avance de la aterosclerosis, es esta y no los niveles de hemoglobina glucosilada la que determina la respuesta inflamatoria); nuestro estudio no fue diseñado para intentar responder tal pregunta, aunque sería interesante controlar factores inflamatorios endoteliales (por ejemplo, moléculas de adhesión) y observar si existe correlación tanto con los niveles de proteína C reactiva, como con los niveles de Hb A1c.

c) Desconocemos el efecto que algunos tipos de medicamentos, tales como AINEs , tengan sobre los niveles de PCR en pacientes diabéticos; ; existen estudios que aparentemente demuestran que las estatinas reducen los niveles de proteína C reactiva en pacientes diabéticos (20); en ninguno de los artículos consultados se les considera como una variable que deba controlarse; sin embargo es posible que niveles terapéuticos de estos medicamentos puedan disminuir la respuesta inflamatoria, y de esta manera explicar que aún cuando el paciente curse con niveles altos de Hb A1c esto no se refleje en mayores niveles de proteína C reactiva.

d) Un defecto importante del estudio es que carece de muestra control; esta nos ayudaría a definir, en primer lugar los niveles promedio y desviaciones estándar de los niveles de proteína C reactiva en población sana, y en segundo término nos permitiría comparar la ausencia de correlación que encontramos en nuestra muestra problema con el comportamiento de ambas variables (proteína C reactiva y hemoglobina glucosilada) en una población sana.

Tampoco se observó correlación respecto a variables como enfermedad isquémica coronaria, presencia de retinopatía diabética, nivel de depuración de creatinina endógena ni tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

La proteína C reactiva es un marcador inflamatorio exquisitamente sensible, y por lo mismo, altamente inespecífico; así, cualquier proceso inflamatorio puede incrementar sus niveles séricos, sin que forzosamente dicho proceso tenga traducción clínica.

Lo anterior plantea algunos retos para el clínico, que deberán resolverse mediante estudios bioquímicos y clínicos adecuados, para conocer mejor la fisiopatología de las complicaciones micro y macrovasculares que se observan en la diabetes mellitus, así como la participación de la respuesta inflamatoria y de los niveles de proteína C reactiva en el desarrollo de tales complicaciones; algunos de estos retos por resolver son los siguientes :

- En primer lugar, ¿ el paciente diabético cursa con un proceso inflamatorio subclínico, aún cuando la glucemia sea normal o al menos, se encuentre en metas de control?; estudios como el DCCT han demostrado que el uso de ácido acetilsalicílico disminuye hasta en una tercera parte aproximadamente, la incidencia de infarto al miocardio en pacientes diabéticos (18), y existen estudios que han mostrado evidencia de la disminución de los niveles de proteína C reactiva con el uso de estatinas, así como mejoría y regresión de las placas aterosclerosas (20); sin embargo, deberá aclararse el papel preciso que juega la hiperglucemia en relación al proceso inflamatorio endotelial.

- Por supuesto, siempre deberá perseguirse el objetivo de alcanzar metas de control glucémico, y en conjunto con el objetivo anterior, deberá mantenerse un trabajo activo contra el daño a la microcirculación. Se requiere de estudios que definan cual es la mejor estrategia terapéutica para disminuir el daño al endotelio, así como cuales son los mejores marcadores de tal proceso patológico, para poder emplearlos tanto en forma diagnóstica como pronóstica.
- Se deberá tener presente que niveles altos de PCR no solo están dados por elevaciones en la glucemia (y por lo tanto en los niveles de hemoglobina glucosilada), sino por múltiples procesos inflamatorios, y buscar activamente alguna otra causa (en algunos casos curable y en otros controlable) que explique tales elevaciones.
- Por el contrario, en los pacientes con niveles altos de hemoglobina glucosilada que no eleven PCR y en quienes no exista una explicación satisfactoria para la ausencia de tal respuesta, cabe preguntarse si se debe a disminución en la respuesta inflamatoria condicionada por la hiperglucemia; lo anterior posiblemente estaría relacionado a la mayor susceptibilidad a infecciones observada en pacientes diabéticos. Se requiere de estudios que evalúen la respuesta inflamatoria endotelial en pacientes diabéticos en relación al tiempo de evolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos en este estudio podemos decir que carecemos de evidencia para sustentar que los niveles de hemoglobina glucosilada tienen relación con los niveles de proteína C reactiva.

Se requieren de más estudios, particularmente de aquellos que evalúen la respuesta inflamatoria endotelial, para conocer el verdadero papel que pueda tener la proteína C reactiva en la evaluación del paciente diabético. Otro tipo de estudio sería de tipo prospectivo, para evaluar el papel que pueda tener la cuantificación de los niveles de proteína C reactiva como factor predictivo de la morbi-mortalidad relacionada a la diabetes mellitus.

Hasta el momento, la evidencia existente puede sustentar la utilidad de la medición de PCR como factor predictivo en aterosclerosis de la íntima carotídea y enfermedad isquémica coronaria (tanto en diabéticos como en no diabéticos).

Mientras no se defina la utilidad real de la cuantificación de PCR de manera rutinaria en pacientes diabéticos, no recomendamos tal práctica, ya que existen escalas clínicas como las recomendadas en el NCEP III (14) y mediciones de laboratorio (como la hemoglobina glucosilada) que si han demostrado ampliamente su utilidad y rentabilidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
DE LA BIBLIOTECA

INDICE.

Presentación	1
Introducción	4
Material y métodos	4
Resultados	6
Tabla 1.....	6
Gráfica 1.....	7
Análisis de resultados.....	7
Conclusiones.....	9
Bibliografía	11

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis : epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 287(19): 2570-81, 2002.
- 2.- Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M et al: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. Diabetes Care 23; 1310-1315, 2000.
- 3.- O' leary DH, polka JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults : Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group N Engl J Med 340 : 14-22, 1999.
- 4.- Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L.M.S., Selzer R.H.M.S., Liu C., Ci-hua; Azen S.P. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 128(4): 262-9, 1998.
- 5.- Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM: relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol and other factors. Diabetes Care: 21 (6) : 1004-7, 1998.
- 6.- Abdella N.A, Mojiminiyi O.A., Moussa M.A., Akanji A.O., Al Mohammendi A. Case control study of C reactive protein with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes : 51 (suppl 2): A165-6, 2002.
- 7.- Kanters SDJM, Algra A, Banga J-D : carotid intima media thickness in hyperlipidemic type I and type II diabetic patients. Diabetes Care 20: 276-280, 1997.
- 8.- Visser M, Bouter L.M., Mcquillan G.M., harris T.M. Elevated c reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 282 (22): 2131-5. 1999.
- 9.- Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB,Boeing H et al. Association between c-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. Diabetes Care 23 : 1835-9, 2000.
- 10.- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM : C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 286 : 327-34, 2001.
- 11.- Bhally HS, Litvin Y. Association between HbA1C and serum c-reactive protein levels in diabetes mellitus. Diabetes 50 (suppl 2): A90; Jun 01.
- 12.- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al. C reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. Circulation : 104. 63-7, 2001.

13.- Rieko HO, Yoshimitsu Y, Naoto K, Kentaro O, Shin-ichi G, Akio K et al. Elevated c-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 25 (8) : 1432-8; Aug 2002.

14.- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation , and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA May 16, 2001. 285 (19) : 2487-97.

15.- Wass J.A.H., Shalet S.M. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. 1st edition. 2002. Oxford University Press.

16.- Daniel W.W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3era edición 1988. Editorial LIMUSA SA de CV. PP : 355- 414.

17.- Hannes Gaenger, Günther Neumayr, Peter Marschang, Wolfgang Sturm, Monika Lechleitner, Bernhard Föger, Rudolf Kirchmair, Josef Patsch, Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus .The American Journal of Cardiology;89 (4) February 15, 2002.

18.- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986, 1993.

19.- UK Prospective Diabetes Study Group : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352 ; 837-853, 1998.

20.- K. C. B. TAN, W. S. CHOW, S. C. F. TAM, V. H. G., AI C. H. L. LAM, K. S. L. LAM. Atorvastatin Lowers C-Reactive Protein and Improves Endothelium-Dependent Vasodilation in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87,(2) February 2002; pp 563-8.

21.-Paresh Dandona, Ahmad Aljada, A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis The American Journal of Cardiology 90 , Number 5A • September 5, 2001.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN