

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

**SÍNDROME METABÓLICO E INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2. REPORTE PRELIMINAR**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

MARIA DEL SAGRARIO JUÁREZ RICO

MÉXICO , D.F. JUNIO DEL 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

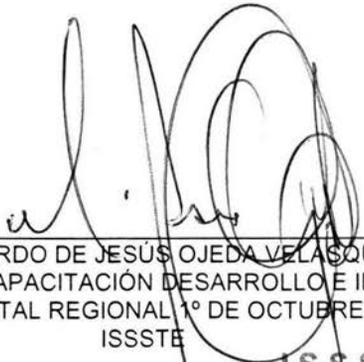
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. OCTAVIO CURIEL HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE
ISSSTE




DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE
ISSSTE


DR. GERARDO DE JESÚS OJEDA VELÁSQUEZ
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN DESARROLLO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE
ISSSTE

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA

07 JUL 2004

COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

INDICE

	PÁGINAS
1) PRESENTACIÓN.....	1
2) RESUMEN.....	4
3) SUMMARY.....	4
4) MARCO TEÓRICO.....	5
5) MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
6) RESULTADOS.....	12
7) DISCUSIÓN.....	14
8) CONCLUSIÓN.....	15
9) ANEXO I.....	16
10)ANEXO II.....	17
11)BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar la relación entre la elevación de Proteína C Reactiva (PCR) y presencia del Síndrome Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo y transversal en 58 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE de enero a junio del 2004. **RESULTADOS:** Se estudiaron 55 pacientes, 30 hombres (54.5%) y 25 mujeres (45.5%) con un rango de edad de 35 a 75 años de edad con un promedio de 53.11 ± 7.33 . El control metabólico de los pacientes según niveles de hemoglobina glucosilada fué como sigue: 15 pacientes (27.27%) se encontraron con buen control, 10 pacientes (18.18%) en control regular y en 30 pacientes (54.55%) los resultados mostraron mal control. En 7 pacientes no se integró ningún criterio de Síndrome Metabólico de los cuales 6 fueron mujeres y 1 hombre; los 48 restantes tuvieron criterios de Síndrome Metabólico de los cuales 19 fueron mujeres y 29 hombres encontrándose una diferencia significativa para el sexo masculino con una $p < 0.039$. La PCR se encontró elevada en 15 pacientes (23.63%) asociándose a mal control metabólico con una ($p < 0.045$). **CONCLUSIONES:** Los datos sugieren que en la Diabetes Mellitus tipo 2 asociada al Síndrome Metabólico existe una respuesta inflamatoria sistémica determinada por niveles elevados de PCR que se relacionan con mal control metabólico.

SUMMARY

The objective of this work was demonstrated relation between the C Reactive Protein (CRP) and the metabolic syndrome in diabetic's patients.

Material and Methods. This was a descriptive and cross sectional study in 58 diabetic's patients. It was performed between January to June 2004.

Results. We included 30 males (54.5%) and 25 female (45.5%) with median age 53.11 ± 7.33 old age. The metabolic control, using the glucosilated hemoglobine like marker, were good in only 15 patients (27.27%), middle in 10 patients (18.18%) and poor control in 30 patients (54.55%). The metabolic syndrome was found in 48 patients, 29 males and 19 females ($p < 0.039$). CRP was found elevated in 15 patients associated with poor metabolic control ($p < 0.045$).

Conclusion. The present data suggest that a low grade of inflammatory response is associated with Diabetes Mellitus type 2 and Metabolic Syndrome, determined by de CRP and bad metabolic control.

Key words:

Acute-phase response reaction, immune system, inflammation, C-reactive protein, leptin, cytokine, type 2 diabetes mellitus.

TÍTULO

Síndrome Metabólico e Inflamación en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

MARCO TEÓRICO

La Diabetes Mellitus constituye un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, como resultado de un defecto en la secreción, la acción de la insulina o ambas.¹

Esta entidad es considerada uno de los principales problemas de salud, en nuestro país la prevalencia nacional para la población de 20 a 69 años fue de 7.2% según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1996.² Se ubica como la tercera causa de muerte a nivel nacional, como la primera causa de demanda de servicios en la consulta externa y de las primeras en el servicio de hospitalización.³ En el 2001 la Diabetes Mellitus obtuvo una tasa de mortalidad del 11.27%.⁴

La Diabetes Mellitus puede aparecer a edades tempranas o avanzadas de la vida, y actualmente se clasifica, según la Asociación Americana de Diabetes en:

- ❖ Diabetes tipo 1 o dependiente de insulina la cual resulta de un proceso autoinmunitario que se relaciona con predisposición genética y se desencadena por factores ambientales que hasta ahora se desconocen.
- ❖ Diabetes tipo 2 o no dependiente de insulina es la forma con mayor prevalencia tanto en el mundo entero como en nuestro país y ocurre en individuos que tienen resistencia a la insulina más un defecto en la capacidad secretora de la misma.
- ❖ Diabetes secundaria, a diversos estados patológicos que incluyen: Defectos genéticos de la función de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino, la inducida por sustancias químicas y medicamentos y diversos síndromes genéticos o trastornos endócrinos en los que aumentan las concentraciones de hormonas con acción opuesta a la insulina.
- ❖ Diabetes gestacional, la forma de la enfermedad que se inicia o se descubre durante el embarazo.⁵

En la Diabetes Mellitus tipo 2 el páncreas es incapaz de mantener una producción adecuada de insulina mediante una demanda que se incrementa por la disminución de la actividad biológica de la hormona. La disminución en la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina) afecta en diferentes grados el metabolismo de la glucosa y los lípidos, sobre todo en el tejido muscular, hepático y adiposo. La resistencia a la insulina puede presentarse incluso con tolerancia normal a la glucosa, lo que puede indicar que la resistencia a la insulina es un factor necesario pero no suficiente para la presentación de Diabetes.⁶

La susceptibilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 tiene un claro componente hereditario ya que se ha observado que ocurre con mayor frecuencia en los familiares de un individuo afectado que en la población general, la frecuencia de concordancia de la diabetes mellitus tipo 2 en gemelos monocigotos es cuando menos 70% y en algunas series alcanza el 100%. A pesar de esto, aún no se identifica un patrón mendeliano definido de transmisión.¹

La resistencia a la insulina representa el factor patogénico principal para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 y está frecuentemente asociado a Obesidad central, Hipertensión arterial, Dislipidemia, aterosclerosis y alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis. Sin embargo, la resistencia a la insulina por si sola no provoca el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2 sin algún grado de alteración de la célula beta.⁷

Otro modelo de explicación de la patogénesis lo ha dado el sistema inmune natural ya que existe evidencia creciente de que una respuesta inflamatoria de fase aguda inducida por citocinas está estrechamente involucrada con la patogénesis de la Diabetes Mellitus tipo 2 respuesta que también se ha observado en la dislipidemia y la aterosclerosis.

De manera similar numerosos estudios en la población general han demostrado que el proceso inflamatorio está asociado a otro tipo de enfermedades como: Isquemia miocárdica aguda,^{8,9} la enfermedad coronaria crónica¹⁰ relacionándose con presencia de niveles elevados de PCR, ácido siálico y fibrinógeno. La inflamación también está involucrada en la patogénesis de todos los estadios de la aterosclerosis¹¹ y en otras condiciones.¹²

La inflamación es una reacción útil para destruir o atenuar a un agente patógeno o agresor; tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado e implica al plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares y extracelulares del tejidos conjuntivo. La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de lesión celular.¹³

Además de los efectos locales de la inflamación existe una reacción sistémica mejor caracterizada por cambios pronunciados en la concentración de ciertas proteínas y otras sustancias llamadas reactantes de fase aguda: Fibrinógeno, alfa 1 glucoproteína ácida, alfa 1 antitripsina, haptoglobina, amiloide sérico A, PCR. Todos estos mediadores, permanecen normalmente secuestrados en gránulos intracelulares que deben ser secretados o sintetizados de novo en respuesta a un estímulo.¹⁴ Estas proteínas llamadas de fase aguda se sintetizan en el hígado y su producción es estimulada por citocinas, Interleucinas 1(IL 1) e IL 6 junto con el Factor de necrosis tumoral alfa (FNTa). Estas últimas son producidas por los macrófagos, monocitos y endotelio. En general, las proteínas de fase aguda limitan la lesión o aumentan el daño.^{15,16} La mayor parte de los mediadores realizan su actividad biológica uniéndose inicialmente a receptores específicos situados en las células diana. Algunos de ellos presentan actividad enzimática directa o producen lesión de tipo oxidativo. Se ha propuesto que la activación del proceso inflamatorio por tiempo prolongado, produce enfermedad en vez de restaurar la hemostasia.¹⁷

Existen estudios que han señalado concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda en la Diabetes Mellitus tipo 2 y Síndrome Metabólico, en comparación con sujetos no diabéticos, los cuales se señalan a continuación.

En el estudio realizado por Pickup y colaboradores en 1997, se encontraron niveles elevados de ácido siálico sérico, PCR, amiloide sérico A, glucoproteína ácida, cortisol e IL 6 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y Síndrome Metabólico, en comparación con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la misma edad, duración y calidad de control glucémico, pero sin la presencia de éste síndrome; en dicho estudio el Síndrome

Metabólico fue definido como la asociación de Diabetes Mellitus con dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad.¹⁸

Festa y cols. en el año 2000 demostraron la relación entre proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitosis en individuos con resistencia a la insulina, encontrando un incremento lineal entre los niveles elevados de PCR y la presentación de alteraciones metabólicas como dislipidemia, obesidad e hipertensión.¹⁹

Diversos estudios transversales realizados en sujetos no diabéticos y en la población general o en individuos con intolerancia a la glucosa o glucosa de ayuno alterada, muestran una elevación de los reactantes de fase aguda tal como la PCR, IL6 y FNT alfa que se relacionaron positivamente con insulinoresistencia, concentración de insulina en plasma, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y triglicéridos.^{20 21} En general, los componentes del Síndrome Metabólico se asociaron con elevación de los marcadores de la inflamación.

En el estudio de Leionen et al, todos los marcadores de la inflamación incluyendo PCR, IL-6, amiloide sérico A y fosfolipasa A2, se relacionaron a resistencia a la insulina.²²

En estudios realizados con un pequeño número de sujetos con elevación de la PCR e IL6 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 pueden no alcanzar significancia estadística sin embargo los niveles son más elevados que en los sujetos no diabéticos.

Por otro lado desde 1997 diversos estudios han demostrado que niveles elevados de los marcadores de la inflamación tales como PCR e IL 6 son fuertes predictores del desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2.

En el estudio efectuado por Han y cols realizado en hombres y mujeres pertenecientes al Estudio de Diabetes de la Ciudad de México, se evaluó a la PCR como posible factor de riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico a cuatro años, obteniéndose que la PCR se relacionó de manera significativa con el desarrollo de Síndrome X en las mujeres.²³

Por otro lado, Schmid y cols. demostraron que una variedad de marcadores de la inflamación incluyendo: leucocitos, fibrinogeno, ácido siálico y tres proteínas de fase aguda: Orosomucoide, haptoglobina y alfa 1 antitripsina, están asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos de mediana edad.²⁴

Pradh en el 2001 demostró la relación de la PCR e IL6 con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en hombres y mujeres de mediana edad.²⁵

En otros estudios las asociaciones más fuertes se han obtenido con la elevación de la PCR y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 durante el seguimiento de 3-4 años en sujetos jóvenes^{26 27} y ancianos.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2 existen datos que asocian el desarrollo de la enfermedad con el proceso inflamatorio y con el control metabólico de los pacientes.

Se han mencionado que las proteínas de reacción aguda como la Proteína C Reactiva (PCR) se encuentra en niveles séricos altos en estos pacientes, asociándose con obesidad y dislipidemia.

Al demostrar dicha asociación se establecería la posibilidad de agregar estos marcadores como parte del protocolo de estudio de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y características clínicas de Síndrome Metabólico.

HIPÓTESIS

Considerando las evidencias científicas que soportan que existen mecanismos por los cuales las citocinas promueven la resistencia a la insulina, la secreción alterada de insulina, la dislipidemia y la aterosclerosis, suponemos que en la Diabetes Mellitus tipo 2 y en el Síndrome Metabólico existe una respuesta de fase aguda mediada por citocinas que está estrechamente involucrada en la patogénesis de la enfermedad. Por lo que suponemos que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Síndrome Metabólico presentarán niveles plasmáticos elevados de Proteína C Reactiva y Leptina.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es:

- ❖ Demostrar si existe relación entre la elevación de los niveles séricos de PCR con la presencia del Síndrome Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
- ❖ Reportar la correlación entre niveles de leptina y presencia de Síndrome Metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y transversal realizado en 58 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE, durante el periodo comprendido de enero a julio del 2004.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Pacientes de 35 a 75 años de edad con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de al menos un año y medio de diagnóstico y no más de 10 años de evolución de la enfermedad.
- ❖ De fácil localización.
- ❖ Que aceptaran participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado (Anexo I).
- ❖ Sin el antecedente de internamiento en los últimos seis meses, por cualquier causa.
- ❖ Sin antecedentes de amputación de alguno de sus miembros.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Pacientes portadores de complicación crónica de su enfermedad de base. Nefropatía diabética, Neuropatía diabética, Cardiopatía isquémica.
- ❖ Presencia de enfermedad autoinmune.
- ❖ Presencia de enfermedad de origen infeccioso una semana previa a la toma de muestras.
- ❖ Ingesta de medicamentos inmunosupresores por cualquier causa.
- ❖ Ingesta de medicamentos antiinflamatorios (corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos) por cualquier causa.
- ❖ Presencia de enfermedad terminal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ❖ No concluir el estudio.
- ❖ Desarrollar enfermedad reumatológica, inmunitaria o neoplásica en los siguientes seis meses de este estudio.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Durante la primera visita se elaboró una evaluación clínica a todos los sujetos participantes del estudio mediante la aplicación del Protocolo Inicial de Evaluación del Paciente Diabético (Anexo II) basado en las recomendaciones prácticas para el manejo del paciente diabético⁵, que incluyó la determinación de medidas antropométricas.

Las medidas antropométricas se obtuvieron siguiendo un protocolo estandarizado:²⁹

- ❖ El peso se obtuvo mediante el uso de una báscula clínica marca TANITA con el paciente de pie, inmóvil, en posición central y simétrica en la plataforma de la báscula, con los brazos colgando lateralmente, descalzo, con un mínimo de ropa (bata clínica), después de haber evacuado y vaciado la vejiga.
- ❖ La talla se obtuvo mediante el uso de un estadiómetro con el sujeto de pie en posición de firmes, descalzo, colocado de espaldas al estadiómetro con los talones, glúteos, hombros y cabeza en contacto con el plano vertical conservando el plano de Frankfort (cabeza erguida, el borde orbitario inferior en el mismo plano horizontal con el conducto auditivo externo), con los brazos colgando libres al lado del tronco. Se realizó un trazo perpendicular al plano vertical tocando el vértice de la cabeza.
- ❖ La cintura se determinó midiendo la circunferencia a nivel de la cicatriz umbilical, utilizando una cinta métrica, sin hacer ninguna presión sobre el cuerpo.
- ❖ La circunferencia de la cadera se determinó mediante una cinta métrica con el paciente de pie midiendo la porción más prominente de la circunferencia del área entre la cresta iliaca y la extremidad inferior.

El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre la talla elevada al cuadrado en centímetros y el índice cintura-cadera se obtuvo al dividir el valor obtenido de la circunferencia de la cintura en centímetros entre la circunferencia de la cadera en centímetros.

La presión arterial se realizó siguiendo las recomendaciones del apéndice B de la NOM-030-SSA2-1999.³⁰

En la segunda visita se obtuvo una muestra sanguínea de los pacientes con previo ayuno de 8 hrs (20 ml) por punción venosa periférica, en tubos al vacío sin anticoagulante para las determinaciones bioquímicas (Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, perfil de lípidos: Colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, y leptina) y con EDTA sódico para la biometría hemática y la hemoglobina glucosilada (Bekton-Dickinson, México).

Para la determinación de los parámetros bioquímicos se separó el suero y se utilizó un autoanalizador Eclipse Merck Co. Para la hemoglobina glucosilada se separaron 100mcl de sangre anticoagulada y el resto se utilizó para la biometría hemática.

La glucosa se determinó por medio de un estuche comercial para la determinación de glucosa (método de la oxidasa) Randox GL 2614, calorimétricamente después de una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa.

La creatinina se determinó por el método calorimétrico mediante un estuche comercial Randox catálogo CR510, Randox Laboratories Ltd; UK.

Para la determinación de urea se utilizó un estuche comercial Randox catálogo UR 107, Randox Laboratories Ltd; UK mediante el método de ureasa-Berthelot modificado.

El ácido úrico se determinó mediante un estuche comercial Randox catálogo UA 230 por método enzimático colorimétrico .

El colesterol se determinó mediante un estuche comercial Randox Chod-pap catálogo CH 201, Laboratories Ltd; UK con el método enzimático de punto final, colorimétricamente después de hidrólisis enzimática y oxidación.

HDL-colesterol se determinó mediante un reactivo precipitante catálogo Ch204 (paquete suplementario para colesterol CHOD-PAP) Randox Laboratories Ltd;UK.

Los triglicéridos se determinaron mediante un estuche comercial Randox Gpo-pap catálogo TR212 Randox Laboratories Ltd; UK tras hidrólisis enzimático con lipasas.

La hemoglobina glucosilada se determinó mediante un estuche comercial Randox HA 3830 el primer paso involucró el pretratamiento de la muestra de sangre total, se lisaron las células rojas y se provocó hidrólisis de la hemoglobina por la acción de una proteasa, posteriormente la presencia de HbA1c se midió por aglutinación al látex, compitiendo glucohemoglobina con anticuerpos monoclonales HbA1c.

La leptina se determinó por medio de un estuche para la determinación de leptina por el método inmunoradiométrico IRMA catálogo DSL-23100 (Diagnostics Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas), utilizando anticuerpos policlonales del conejo contra leptina humana altamente purificada.

El Síndrome Metabólico fué definido según la OMS: 1) Presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg, Presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg o si el paciente tenía tratamiento antihipertensivo. 2) Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl, Colesterol HDL en hombres menor de 35mg/dl y en mujeres menor de 45mg/dl. 3) IMC igual o mayor a 30 kg/m², relación cintura/cadera en hombres igual o mayor a 0.90 y mujeres igual o mayor de 0.85. 4) Microalbuminuria de más de 20 mcg/min, 5) Trastornos de la homeostasia de glucosa: Glucemia alterada de ayuno, Diabetes Mellitus, Intolerancia a la glucosa. 6) Resistencia a la insulina, definida por el modelo homeostático para valorar la resistencia a la insulina (HOMA).³¹

Se consideró que los sujetos participantes tuvieron Síndrome Metabólico si se encontraban presentes dos de los componentes anotados previamente.

Se consideró como buen control metabólico a los niveles de hemoglobina glucosilada menores de 6.5%, como control regular a los niveles de hemoglobina glucosilada menores a 8% y mal control metabólico a los niveles de hemoglobina glucosilada mayores a 8%.⁵

Se consideró hiperleptinemia en hombres cuando se tuvieron valores de >9.15ng/ml y en mujeres >20.6 ng/ml.³²

Se consideró como valores anormalmente altos de PCR a los mayores de 0.

DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central de acuerdo a su tipo, posteriormente se realizaron pruebas de ji cuadrada para variables norminales u ordinales y se aplicaron modelos de regresión tanto logística como lineal para variables dicotómicas o cuantitativas respectivamente; en todos los casos se incluyeron niveles de significancia de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 55 pacientes, 30 hombres (54.5%) y 25 mujeres (45.5%) con un rango de edad de 35 a 75 años de edad con un promedio de 53.11±7.33. En el cuadro 1 se muestran las características de los pacientes.

De los 55 pacientes 31 recibía tratamiento con glibenclamida, 8 pacientes recibían insulina, 5 pacientes recibían tratamiento combinado de insulina más glibenclamida, 2 pacientes recibían tratamiento con metformín, 4 pacientes recibían tratamiento solo con dieta, 1 paciente recibía tratamiento con acarbose y 4 pacientes no tenían ningún tratamiento. Del total de pacientes, 30 negaron autovigilancia de su enfermedad mediante glucometría capilar y 25 refirieron que si lo hacían.

En relación al control metabólico según niveles de hemoglobina glucosilada 15 pacientes (27.27%) se encontraban con buen control, 10 pacientes (18.18%) en control regular y en 30 pacientes (54.55%) los resultados mostraron mal control.

En 7 pacientes no se integró ningún criterio de Síndrome Metabólico de los cuales 6 fueron mujeres y 1 hombre; los 48 restantes tuvieron criterios de Síndrome Metabólico de los cuales 19 fueron mujeres y 29 hombres encontrándose una diferencia significativa para el sexo masculino con una $p < 0.039$.

La PCR se encontró elevada en 15 pacientes (23.63%) asociándose a mal control metabólico con una ($p < 0.045$) lo que demostró que ha medida que aumentan los niveles de PCR se presenta una correlación positiva con el descontrol metabólico.

Cuadro 1. Frecuencias de variables de los pacientes en estudio.

VARIABLE	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DE
Edad	35	75	53.11	7.33
Peso (kg)	54.4	104.6	73.66	11.4
Talla (metros)	1.40	1.77	1.61	0.8
Índice de Masa Corporal	25.5	37.7	28.6	3.7
Índice Cintura Cadera	0.74	1.49	0.97	0.1
Tensión Arterial Sistólica (mm Hg)	90	170	122.67	18.24
Tensión Arterial Diastólica (mm Hg)	60	100	78.82	9.83
Glucosa*	94	230	140.29	37.12
Creatinina*	0.50	2.11	1.03	0.29
Acido úrico*	2.4	9.8	4.54	1.48
Colesterol*	159	394	229.73	47.96
Triglicéridos*	89	798	218.24	128.76
HDL*	32	89	49.3	10.78
Albúmina*	3.9	5.4	4.784	.351
Hemoglobina Glucosilada%	5	16.7	9.296	3.342

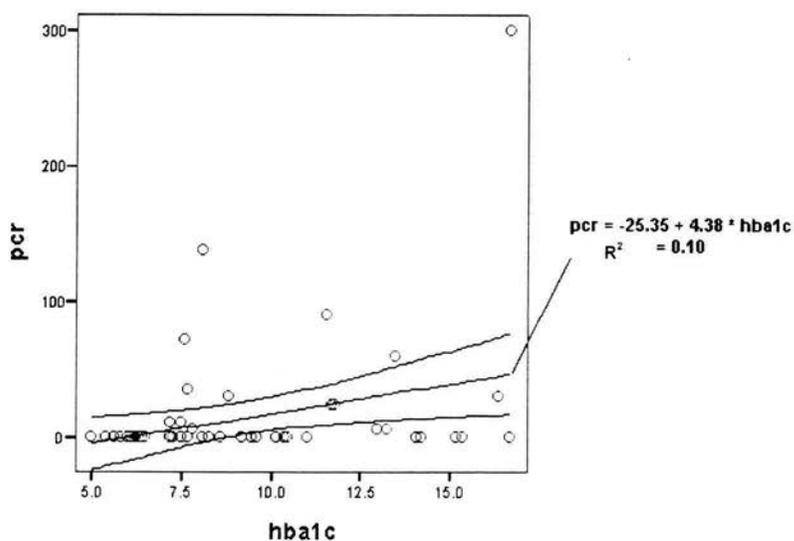
Fuente: base de datos

* mg/dl

Cuadro. 2 Niveles de PCR.

	Frecuencia	Porcentaje
0	40	72.7
6	3	5.5
12	2	3.6
24	2	3.6
30	2	3.6
36	1	1.8
60	1	1.8
72	1	1.8
90	1	1.8
138	1	1.8
300	1	1.8
Total	55	100.0

Regresión lineal con intervalos de confianza al 95%



DISCUSION

El Síndrome Metabólico es la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular. La estimación de su prevalencia depende de la definición utilizada para su diagnóstico. De acuerdo a la definición de la OMS se presenta en 15% de los hombres y 10% de las mujeres que tienen un metabolismo de glucosa normal y en 64 y 42%, respectivamente de los que tienen alteración en la glucosa de ayuno o intolerancia a ésta. Incluso el 90% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tiene Síndrome Metabólico.³¹

Las características del Síndrome Metabólico incluyen: Obesidad abdominal, Resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, anormalidades en el metabolismo de la glucosa, dislipidemia, e hipertensión y este síndrome se asocia a incremento del riesgo de presentar enfermedad coronaria.

Estudios recientes sugieren que un bajo grado de inflamación sistémica puede participar en la fisiopatología del Síndrome Metabólico. Se ha reportado una asociación positiva de la PCR con la Diabetes Mellitus tipo 2, el Síndrome Metabólico y la obesidad^{34 35 36}. Encontrándose que los valores de PCR claramente se incrementan con el número de manifestaciones presentes de Síndrome Metabólico.

En un estudio publicado recientemente en el cual se incluyeron individuos sin historia de enfermedad cardiovascular, mostró una asociación significativa de niveles de PCR y obesidad pero no se encontró la asociación con otros componentes del Síndrome Metabólico.³⁷ Sin embargo, numerosos estudios señalan una correlación positiva de niveles de PCR con el índice de masa corporal, triglicéridos, ácido úrico y negativa entre la PCR y colesterol HDL.^{38 39}

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas sin embargo sugiere una tendencia a la elevación de la PCR en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con hipertrigliceridemia y descontrol metabólico, lo anterior posiblemente se deba a que el tamaño de la muestra no es suficiente. Sin embargo, es de importancia señalar el hecho de que el Síndrome Metabólico es una entidad subdiagnosticada en nuestro medio a pesar de su trascendencia clínica y de las complicaciones principalmente a nivel cardiovascular que éste provoca.

El protocolo de estudio del paciente diabético debe integrar una valoración clínica integral que incluya tanto aspectos básicos de la antropometría como aspectos bioquímicos para identificar y tratar los componentes del Síndrome Metabólico con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

CONCLUSIÓN

Los resultados sugieren que la elevación de los niveles de PCR en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Síndrome Metabólico se asocian a mal control metabólico e hipertrigliceridemia.

Los reactantes de fase aguda como la PCR puede ser de utilidad en predecir el riesgo individual para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 así como marcador potencial de complicaciones micro y macrovasculares.

Este estudio pretende ser inspiración para el desarrollo de nuevas investigaciones ya que es necesario confirmar el papel y aclarar la participación del sistema innato inmune en la historia natural de la Diabetes Mellitus tipo 2. Esta hipótesis abre una nueva posibilidad en el tratamiento y prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2.

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
UNIDAD DE INVESTIGACION EN GERONTOLOGIA.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente, se le invita a participar en el estudio titulado: **"Síndrome Metabólico e Inflamación en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2"**.

El objetivo de este estudio es encontrar una relación entre la inflamación y el grado de descontrol metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus.

Su participación en este estudio consistirá en una evaluación clínica que incluirá la realización de una Historia Clínica Completa, y la toma de una Muestra Sanguínea. El estudio se llevará a cabo en el H. Regional 1° de octubre y será realizado por un equipo de investigadores quienes garantizan la confidencialidad de los datos que usted proporcione.

Al participar en este estudio, usted estará contribuyendo a incrementar el conocimiento científico acerca de la Diabetes Mellitus y no estará expuesto a un riesgo significativo, ya que su participación es en el aspecto clínico y únicamente correrá el riesgo de una punción venosa cuyas complicaciones pueden ser: dolor o aparición de un moretón en el sitio de punción.

Si desea recibir mayor información con respecto al estudio, al equipo de investigadores se les puede localizar en el servicio de Medicina Interna ubicado en el 4° y 5° piso del Hospital Regional 1° de octubre de lunes a viernes de 07:00 a 16:00 hrs. (Dra. Sagrario Juárez, Dra Consuelo Díaz, Dr. Manuel Ortega)

Si usted no desea participar en el estudio se garantiza que no se tendrán represalias y de ninguna manera perderá los derechos a su atención médica.

Yo _____ acepto participar en el estudio una vez que recibí información sobre los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios de mi participación en esta investigación.

Participante	Nombre	Firma
--------------	--------	-------

Testigo 1	Nombre	Firma	Parentesco
-----------	--------	-------	------------

Testigo 2	Nombre	Firma	Parentesco
-----------	--------	-------	------------

ANEXO II
PROYECTO DIABETES MELLITUS E INFLAMACIÓN
HISTORIA CLINICA Y CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO- PROOXIDANTES
I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1. Nombre (s): _____

Apellido paterno: _____

Apellido materno: _____

EXPEDIENTE: _____

2. Sexo: M F

3. Fecha de nacimiento _____ Edad _____

4. Lugar de nacimiento _____

5. Lugar de residencia en los últimos 5 años.
 Urbano _____ Suburbano _____ Rural _____ Cd de México _____

6. Domicilio:
 Calle: _____
 No exterior _____ No Interior _____
 Colonia: _____
 Código postal _____ Delegación: _____
 Desde hace cuanto tiempo vive ahí _____ años

7. Teléfonos donde puedan localizarlo. (incluya mínimo dos):

8. Estado civil:

Soltero	<input type="checkbox"/>
Casado	<input type="checkbox"/>
Viudo	<input type="checkbox"/>
Divorciado	<input type="checkbox"/>
Unión Libre	<input type="checkbox"/>

9. Escolaridad:
 Señalar el grado máximo de estudios.

	COMPLETO	INCOMPLETO
Ninguna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabe leer y escribir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Secundaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preparatoria o similar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Profesional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carrera Técnica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Ocupación(es) actual(es) por más de 2 años _____
 Ocupación(es) anterior(es) por más de 5 años _____

AUN TRABAJA	
APOYO DEL ESPOSO (A)	
PENSION DE JUBILACIÓN	
PENSION DE INVALIDEZ	
PENSION DE VIUDEZ	
APOYO FAMILIAR	
OTROS	

II INTERROGATORIO

1. Antecedentes Heredo-familiares de Diabetes Mellitus

2. Número de hospitalizaciones previas en orden cronológico

3. Antecedentes quirúrgicos en orden cronológico

4. Se conoce alérgico para algún tipo de medicamento

SI NO

Si la respuesta es afirmativa especificar: _____

5. Número de horas de sueño al día en el último año.

De día: _____ De noche: _____

6. Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus

Años _____ Meses _____

7. Tratamiento actual

FÁRMACO	DOSIS EN MG AL DÍA
Tolbutamida	
Glibenclamida	
Metformin	
Acarbosa	
Insulina	
Rosiglitazona	
Glibenclamida/Metformin	
Hipoglucemiante/Acarbosa	
Ninguno	
Otro (especifique)	

8. Realiza autovigilancia de su enfermedad mediante glucometría capilar

SI NO

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

9. Antecedentes de otras enfermedades diagnosticadas, tiempo de evolución y su tratamiento.

Hipertensión arterial _____
 Dislipidemia _____
 Hiperuricemia _____
 C. Isquémica _____
 Retinopatía _____
 Neuropatía _____
 Nefropatía _____
 Angiopatía _____
 Otras (especifique) _____

10. Ingesta de medicamentos: Laxantes, antiácidos, vitamínicos, homeopáticos, herbolaria, etc

MEDICAMENTO	INDICADO PARA	DOSIS	INDICADO POR	TIEMPO DE ADM

9. Fuma:

SI NO

	ACTUALMENTE	EN EL PASADO
NUM. DE CIGARRILLOS AL DIA		
TIEMPO DE CONSUMO		
FUMADOR PASIVO		

10. Exfumador:

SI NO

Cuánto hace que dejó de fumar _____ años

11. Ingesta de bebidas alcohólicas

SI NO

A) Frecuencia y cantidad de bebida. Anotar el número de copas

	ACTUALMENTE	EN EL PASADO
1 VEZ AL MES O MENOS		
2-4 VECES AL MES		
2-4 VECES POR SEMANA		
DIARIO		

B) Tipo de bebida

BEBIDA	ACTUALMENTE	EN EL PASADO
Brandy		
Ron		
Tequila		
Cerveza		
Pulque		
Vino tinto		
Vino blanco		
Alcohol al 95%		
Otros especifique		

12. Ingesta de bebidas con cafeína

	ACTUALMENTE		EN EL PASADO	
	TAZAS O VASOS AL DIA	AÑOS DE CONSUMO	TAZAS O VASOS AL DIA	AÑOS DE CONSUMO
CAFÉ DE GRANO				
CAFÉ SOLUBLE				
CAFÉ DESCAFEINADO				
TE				
REFRESCOS				

13. Realiza ejercicio

Sí	No

Especifique: _____

14. Aspectos nutricionales

Minivaloración Nutricional Modificada FES ZARAGOZA

III. INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS

	SI	NO
Parestesias en extremidades		
Episodios sincopales		
Episodios de diarrea		
Episodios de constipación		
Plenitud postprandial		
Claudicación intermitente		
Angina de pecho		
Edema		
Disminución de volúmenes urinarios		
Disminución de la agudeza visual		
Impotencia		
Polidipsia, Poliuria, Polifagia, Pérdida de peso		

IV. EXPLORACIÓN FÍSICA

1. SIGNOS VITALES Y ANTROPOMETRIA

Cédula antropométrica y registro de presión arterial FES ZARAGOZA.

*En el siguiente apartado tachar en el cuadro la alteración que se encuentre presente.

2. EXPLORACIÓN CARDIOVASCULAR

A)

	Normal	Disminuido	Ausente
Carotídeos			
Radiales			
Tibiales posteriores			
Pedios			

Pulsos

B) Presencia de soplos

	Sí	No
Cardíacos		
Carotídeo		

3. EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

	Normal	Anormal
Funciones del III par		
Funciones del IV par		
Funciones del VI par		
Funciones del VII par		
Funciones motoras		
Reflejos osteotendinosos		

4. EXAMEN DE LOS PIES

	Sí	No
Pie en riesgo		
Deformidad		
Dedos en garra		
Hiperqueratosis y resequedad		
Cambios en la coloración		
Úlceras		
Integridad alterada de las falanges del pie		

Fecha de elaboración: _____

Elaboró: _____

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Lerman I. Atención integral del paciente diabético. 2ª Ed. México. Mc Graw-Hill Interamericana 1998.
- ² Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. 1996.
- ³ Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2001-2006. La democratización de la salud en México. Hacia un sistema universal de salud. 3ª Ed. México. 2001:44.
- ⁴ Estadísticas sociodemográficas. México: Estructura de las defunciones por países seleccionados según principales causas de mortalidad general. <http://inegi.gob.mx>.
- ⁵ American Diabetes Association. Standar of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Supp 1):S5-S10.
- ⁶ Buden G. Patogénesis of type 2 diabetes insulin resistance. *Endocrin Metab Clin* 2001;30(4):801-15.
- ⁷ Cusi K. Rol de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. *Diabetes Care* 1999. (Supp en español).
- ⁸ Pearson T, Mensah G, Alexander W, Anderswon J, Cannon R, Criqui M. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:499-551.
- ⁹ Legrand W, Visser C, Hermens W, Niessen H, Verheugt W, Wolbinck G. C- reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 1999;100:96-102.
- ¹⁰ Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bätzner U, Frölich M, Brenner H, Hombach V. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001;87(3):1-11.
- ¹¹ Epstein F. Atherosclerosis an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;430(2):115-124.
- ¹² Pelliniemi T, Irjala K, Mattila K, Pulkki K, Rajamäki A, Tienhaara A, et al. Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in Múltiple Mieloma. *Blood* 1995;85(3):765-771.
- ¹³ Cotran R, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional Robbins. 6ª Ed. México. MacGraw-Hill Interamericana 2000.
- ¹⁴ Ward P, Lentsch. The acute inflammatory response and its regulation. *Arch Surg* 1999;134:666-69.
- ¹⁵ Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. 4ª Ed. México. MacGraw-Hill Interamericana 2002.
- ¹⁶ Gabay C, Kusnner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
- ¹⁷ Flier J, Underhill L. Protective and damaging effects of estress mediators. *New Engl J Med* 1998; 338(3):171-7.
- ¹⁸ Pickup J, Mattock, M, Chusney G, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: Association of the acute-phase reactants and interleukin 6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
- ¹⁹ Festa A, D Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S. Cronic subclinical inflammation, as part of insulin resistance síndrome. *Circulation* 2000;4:42-47.
- ²⁰ Telmekova-Kurktsch iev T, Siegert G, Bergman S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanafeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but no to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002;51(743-749).
- ²¹ Hak A, Pois H, Stehouwer C, Meijer J, Kiliaan A, Hoffman A. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in non diabetic elderly. The Rotterdam Study. *J Clin Endocr Metab* 2001;86(9):4398-4405.

-
- ²² Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hultén L, Hiukka A, Taskinen M. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003;166:387-394.
- ²³ Han T, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean M, Haffner S. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of Diabetes and metabolic syndrome in the México City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-21.
- ²⁴ Schmid M, Duncan B, Sharrett A, Lindberg G, Savage P, Offenbacher S. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-2.
- ²⁵ Pradhan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
- ²⁶ Tornad B, Hannelore L, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich. C-Reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men. *Arch Inter Med*;163:93-99.
- ²⁷ Festa A, Agostino R, Tracy R, Haffner S. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51:1131-37.
- ²⁸ Barzilay J, Abraham L, Heckbert S, Cushman M, Kuller L, Resnick H, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. *Diabetes* 2001;50:2.
- ²⁹ Norma Oficial Mexicana: NOM-174-SSAI-1998 "para el Manejo Integral de la Obesidad"
- ³⁰ Norma Oficial Mexicana: NOM-030-SSA2-1999 " para la prevención tratamiento y control de la hipertensión arterial"
- ³¹ Consenso Mexicano sobre el tratamiento integral del Síndrome Metabólico. *Med Int Mex* 2002;18(1):12-41.
- ³² Mendoza V, García A, Sánchez M, Galván R, Fonseca M. Overweight, Waist Circumference, Age, Gender, and Insulin resistance as risk factors for hyperleptinemia. *Obes Res* 2002;10(4):253-259.
- ³⁴ Snidjer MB, Dekker JM, Visser M, Stehouwer CDA, van Hinsberg VWM, Bouter LM, Heine RJ: C-reactive protein and diabetes mellitus type 2. *Diabetologia* 44 (Suppl.1):115A,2001
- ³⁵ Frohlich M, et al. Association Between C-Reactive Protein and Features of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2000(23);1835-1839.
- ³⁶ Visser M, Bouter L, McQuillan G, Wener M, Harris T. Elevated C- Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *Jama*. 1999;282;2131.2135.
