

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ".

**CORRELACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE AGP y PCR EN RELACIÓN
CON EL NÚMERO DE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
FERNANDO RODRÍGUEZ GARCÍA
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA**

**ASESOR DE TESIS:
DR ROGELIO ZACARÍAS CASTILLO
INVESTIGADOR ASOCIADO:
ERASMO MARTÍNEZ CORDERO**

México DF Agosto de 2007



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. Alfonso Galván Montaña
Director de Investigación

Dra Rita Valenzuela Romero
Jefa de la División de Enseñanza de Pregrado y Posgrado

Dr Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de Servicio Medicina Interna
Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna
Tutor Responsable de Tesis

Dr. Erasmo Martínez Cordero
Investigador en Ciencias Médicas F
Jefe del Laboratorio de Autoinmunidad Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Ricardo Vega Reyes
Doctorado en Ciencias Básicas
Laboratorio de Autoinmunidad Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr Fernando Rodríguez García
Medico Residente de Medicina Interna
Hospital General "Dr Manuel Gea González"

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A Alma por hacerme la persona más feliz y plena del mundo

A mis Padres por su cariño y apoyo

A mi Hermano (Todo se lo debo a mi manager)

A mi familia y amigos por estar siempre a mi lado

Al Hospital General "Dr. Manuel Gea González" por haberme adoptado

Pero sobretodo dar gracias a todos los pacientes por haber depositado su vida, su salud y toda su confianza en mis manos

AGRADECIMIENTOS:

En la realización de esta tesis han intervenido un sin fin de personas, tanto en asesoría, como en facilitar los medios y situaciones para su realización

Al Dr Benjamín Camacho Jiménez que fue el asesor de esta tesis hasta su partida a España

A la Dra Diana Ebria Aguilar León Investigadora del Depto. de Patología Experimental del INCMNSZ, por facilitar la técnica de medición de AGP

Al Dr Erasmo Martínez Cordero Jefe del laboratorio de Autoinmunidad del INER por su paciencia en la enseñanza de los métodos.

También a M. en C. Yu Mei Anguiano Hernández, QFB Jezabel Granda Sandoval, quienes me auxiliaron en los procedimientos para la medición de AGP

Dr Fernando Rodríguez García

ÍNDICE

Antecedentes	1
Marco de Referencia	7
Planteamiento del problema	7
Justificación	7
Objetivo	8
Hipótesis	8
Materiales y Métodos	9
Consideraciones Éticas	12
Purificación de AGP	13
ELISA por Inhibición	15
Resultados	16
Discusión	17
Gráficas e imágenes	19
Bibliografía	23
Anexos	24

PALABRAS CLAVE:

AGP, PCR, Síndrome Metabólico, Glucemia, HDL, Colesterol, Perímetro Abdominal, Índice de Masa Corporal, Hemoglobina Glucosilada

ANTECEDENTES.

El síndrome metabólico abarca una serie de alteraciones metabólicas que se generan a partir de una resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia.

Desde los años 20's se inician las asociaciones entre las características fenotípicas y el Sx de ovario poliquístico; hacia la mitad del siglo pasado se inician la descripción de las características clínicas hasta que en 1966 el grupo de Welborn se encuentran con un grupo de pacientes no diabéticos, no hipertensos que presentan hiperinsulinemia, iniciándose su asociación con el desarrollo de HAS. Y finalmente Reaven en 1988 describe el término de Síndrome X

Organización Mundial de la Salud propone inicialmente una definición del SM en 1998, la cual incluye la presencia de diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa de ayuno alterada, resistencia a la insulina además de dos o más de las siguientes alteraciones:

- Elevación de la presión arterial: $\geq 160/90$ mmHg
- Hiperlipidemia:
 - Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL,
 - Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), < 35 mg/dL en hombres y < 39 mg/dL en mujeres
- Obesidad central:
 - Relación cintura-cadera de > 0.90 en hombres o > 0.85 en mujeres
 - Índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²
- Microalbuminuria:
 - Tasa de excreción de albúmina urinaria ≥ 20 μ g/min
 - Relación albúmina-creatinina ≥ 20 mg/g.

Posteriormente en el año 2001 el panel de expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP por sus siglas en inglés) publican un nuevo conjunto de criterios diagnósticos para el SM (ATPIII) (1) estos criterios consideran:

1. Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura):
 > 102 cm en hombres, y > 88 cm en mujeres
2. Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL
3. Colesterol asociado a lipoproteínas alta densidad (CHDL):
 < 40 mg/dL en hombres, y < 50 mg/dL en mujeres
4. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg
5. Glucosa de ayuno ≥ 110 mg/dL

Existiendo otras clasificaciones menos utilizadas, que abarcan otros componentes que se han asociado como la *acantosis nigricans*, Sx de ovarios poliquísticos etc. Se han realizado estudios encontrando discordancia entre estas 2 clasificaciones, mencionándose que en los parámetros utilizados por la OMS se valora la severidad, mientras que con los parámetros del ATP III, tienen una mayor utilidad a fin de prevenir un mayor número de complicaciones de forma temprana

En población mexicana se tiene una prevalencia del 26.6%, encontrándose una variabilidad de acuerdo a los criterios utilizados y al grupo racial, encontrándose una prevalencia entre mujeres México-americanas hasta del 58.3%.

Otros de los factores de riesgo para el desarrollo de esta patología es pertenecer al un grupo racial (caucásico, México-americano, etc) el antecedente familiar de de DM2 HAS, enf. cardiovascular, o historial de diabetes gestacional Sx de ovarios poliquísticos entre otros

Dentro de la fisiopatología del Sx metabólico se han encontrado alteraciones asociadas con la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, descritas de forma inicial por Reaven, agregándose de forma gradual otras a lo largo de los años entre ellas podemos incluir:

- Intolerancia a la glucosa
 - Glucosa de ayuno anormal
 - Intolerancia a la glucosa

- Metabolismo anormal del ácido úrico
 - Elevación de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico
 - Disminución en la depuración renal de ácido úrico
- Dislipidemia
 - Elevación en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos
 - Disminución en las concentraciones de colesterol HDL
 - Disminución en el diámetro de las partículas LDL
 - Elevación de la lipemia posprandial
- Hemodinámica
 - Aumento en la actividad del sistema nervioso simpático
 - Aumento en la retención renal de sodio
 - Elevación de la TA (aprox. 50% de los pacientes HAS son resistentes a la insulina)
- Hemostático
 - Aumento en los niveles del inhibidor del activado por el plasminógeno
 - Aumento en las concentraciones de fibrinógeno
- Disfunción endotelial
 - Incremento en la adhesión celular de los mononucleares
 - Aumento en las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión celular
 - Aumento en las concentraciones plasmáticas de dimetil-arginina asimétrica
 - Disminución en la vasodilatación dependiente del endotelio
- Reproductivo
 - Síndrome de ovario poliquístico

En lo concerniente a este protocolo de estudio podemos mencionar que uno de los trastornos implicados en la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia es la alteración del metabolismo de la glucosa, la cual depende de tres factores:

- 1) La capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida
- 2) La capacidad de la insulina, para inhibir la producción de glucosa hepática y promover el aprovechamiento periférico de la glucosa
- 3) La capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de la insulina.

En la diabetes mellitus tipo 2 se han identificado alteraciones en los primeros dos factores, lo que se conoce como agotamiento de la reserva pancreática y resistencia a la insulina, respectivamente. La aparición de estas alteraciones depende de factores genéticos y ambientales que conducen a la progresión de la disfunción metabólica.

Al parecer, existe más de un defecto intracelular responsable de la resistencia a la insulina. Hasta ahora, la mayor parte de las evidencias apoyan, como los sitios involucrados en la resistencia a la insulina al receptor, a las proteínas sustrato del receptor (IRS-1, SHD), al transportador de glucosa (GLUT4) y a las enzimas de la vía de síntesis del glucógeno. La eficiencia reducida de la traslocación del GLUT 4 implica la alteración del mecanismo más importante de captación de glucosa posprandial.

En la fisiopatología del desarrollo de HAS predispuesta por Hiperinsulinemia se mencionan como principales mecanismos:

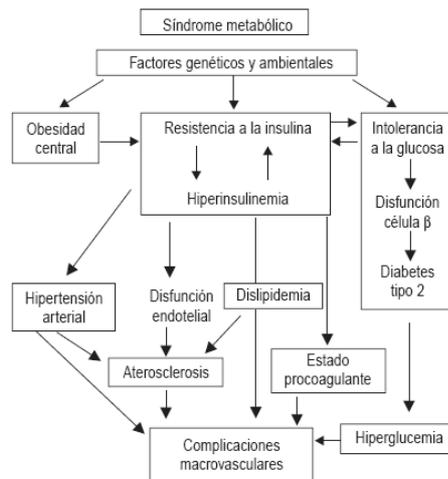
1. La activación del sistema simpático por insulina y liberación de catecolaminas aumentando el Gasto cardíaco (GC), las resistencias vasculares periféricas (RVP) y la retención de sodio
2. Remodelación vascular, con aumento de la musculatura vascular, generando el aumento de RVP, así como, la sensibilización de los receptores a los agentes vasopresores, por la acumulación intracelular de Na^+ y Ca^{++} , secundario a la activación de la bomba Na^+/H^+
3. La retención de Na y agua por parte de los riñones por la acción antinatriurética de la insulina

La asociación de la obesidad y el SM con las enfermedades cardiovasculares no sólo es epidemiológica. Datos recientes sugieren que la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 se asocian con procesos inflamatorios, incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias y

otros mediadores, que incluyen moléculas de adhesión, lo que sugiere que estos procesos pueden contribuir a la aterogénesis, considerada una condición inflamatoria.

En sujetos obesos se observa un incremento la expresión del factor de necrosis tumoral alfa. Las concentraciones plasmáticas del factor de necrosis tumoral alfa se relacionan con resistencia a la insulina, estas concentraciones disminuyen con la pérdida de peso y la restricción dietética. Encontrándose también en el tejido adiposo múltiples hormonas y mediadores antagonistas de insulina, encontrándose que de forma proporcional a la cantidad de tejido adiposo se pueden encontrar estos antagonistas

La proteína C reactiva y la interleucina 6 se encuentran incrementadas en sujetos obesos o con diabetes mellitus tipo 2. Existe evidencia de que la concentración de algunos de estos mediadores proinflamatorios se relacionan con la presencia de eventos cardiovasculares y con el grosor de la íntima y de la muscular de diversas arterias. **(2, 3)**



(3)

Se ha hecho estudios en población caucásica y posteriormente en mexicana **(4)** refiriendo que niveles elevados de PCR son predictores del desarrollo de Sx metabólico a 6 meses encontrándose con significado estadístico en un estudio realizado en mujeres mexicanas.

En el presente trabajo se toma a PCR como reactante de fase aguda y como mediador inflamatorio, de acuerdo a los siguientes estudios:

Ridker Et al. **(5)** estratifican los niveles altos de PCR, llegando a ser considerado de factor de riesgo para eventos coronarios fatales en fumadores en un estudio casos y controles con mujeres menopausicas siendo los mayores factores para encontrar niveles de PCR el tabaquismo y el aumento de edad, en comparación con otros estudios se encuentran mayores niveles de PCR en mujeres que en hombres

En el trabajo de Burke Et al **(6)** demuestra la relación estrecha entre PCR y angina inestable, la cual es utilizada como factor pronóstico actualmente, teniéndose en los pacientes con muerte súbita cardiaca una discreta elevación, haciendo suponer la limitación que este reactante se eleva en procesos inflamatorios crónicos.

Pasceri Et al **(7)** muestran que PCR aumenta la adhesión celular por medio de: La activación de ICAM (Intercelular) Sin alterar la activación de VCAM (Vascular) y de E selectina teniendo un efecto independiente de de la presencia de LDL o de lipoproteínas, pudiéndose encontrar un aumento en inflamación de 100 – 500 veces, infiriéndose que las concentraciones altas de PCR aumentan la aterosclerosis y riesgo de enfermedad coronaria en sanos pudiéndose estratificarse el riesgo con:

- Niveles normales de <1 mcg/ml
- >3 mcg aumenta riesgo de evento coronario en angina inestable

- >10 mcg/ml +++ mayor fuerza de asociación riesgo de evento coronario en angina inestable
- 3.6 mcg/ml aumenta 2 veces riesgo de evento coronario en angina estable

Kumar Et al. **(8)** demostró que PCR disminuye la producción de NO₂ en células endoteliales aórticas, con aumento de endotelina 1 (ET1), activando la proliferación de músculo liso a las 20 hrs con 50 mcg de PCR, así como, la actividad de NO₂ sintetasa esta disminuida a partir de concentraciones de PCR de 10 mcg y se conserva actividad con 5 mcg

Zawaka Et Al **(9)** identifica que LDL no induce la formación de células espumosas, en comparación con PCR que la induce, llegando a la conclusión de que esta última aumenta la activación de moléculas de adhesión; se encuentra aumentado el receptor para PCR en macrófagos CD32 y se encuentran vesículas de LDL en macrófagos a los 60 minutos con 50mcg de PCR con opsonización mediada por PCR

PCR se ha considerado como un predictor igual o mayor que la LDL en riesgo cardiovascular ya que se ha relacionado con la disminución de la producción de óxido nítrico, el aumento en la producción y liberación de endotelina y citocinas, como activadora de moléculas de adhesión y de apoptosis. Así mismo el aumento en los niveles de Angiotensina II se asocia con el aumento de la aterosclerosis refiriéndose en un estudio, de Chao-Hung Et al. **(J)** refiriéndose PCR inhibida por N acetil cisterna; aumenta la expresión de AT II (RNAm), así como, la migración de células de músculo liso vascular, aumentando la liberación de radicales libres y se tiene acción similar al PDGF

En el estudio de Deveraj Et al **(11)** se demuestra que el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI 1) inhibe al factor activador del plasminógeno tisular (tPA), así como, PCR aumenta la activación de PAI 1 disminuyendo la fibrinólisis aumentando CAD siendo el PAI dosis dependiente de PCR En el trabajo Se expone endotelio aórtico a PCR (12 hrs) disminuyendo NO₂, y se potencia el efecto en pacientes con hiperglucemia. PCR en monolitos activa moléculas de adhesión, la liberación de citocinas y la quimiotaxis Las acciones en el endotelio son la disminución de la producción de óxido nítrico (inhibe la NO₂ sintetasa), aumentando la adhesión de monocitos

Rossi y Cols. **(12)** En un estudio en pacientes isquémicos previo a revascularización indican que PCR se relaciona a evento coronario y muerte, así como, PCR relacionado con infarto fatal y no fatal con las limitantes de tener en PCR con alto valor predictivo positivo y PCR con bajo valor predictivo negativo

La glicoproteína alfa 1 ácida (AGP) también llamada orosomucoide (ORM) fue descrita en 1950 y forma parte de la familia de las inmunocalinas. Es codificada por un grupo de genes adyacentes, AGP-A, B y B' localizados en el cromosoma 9q34.1-34.3 humano. En la transcripción y formación del polipéptido de 183 aminoácidos se ha reconocido la participación de 6 exónes y su estudio han permitido identificar dos grupos polimórficos denominados ORM-1 y 2. Su peso molecular de 41 a 43 Kda y carga negativa con punto isoeléctrico ácido (pI de 2.7-3.8) dependen en parte de la glicosilación, proceso en el que la ramificación estructural y formación de di, tri y tetra glicanos en los sitios 15, 38, 54, 75 y 85 le confiere una microheterogeneidad evidenciada por la existencia de al menos 15 a 20 isoformas.

La producción de AGP, de la cual depende su concentración plasmática, ocurre en células hepáticas y es regulada por algunas citocinas (IL-1, IL-6), prostaglandinas y glucocorticoides. Además, la generación de AGP puede ser extrahepática, y se ha descrito que entre las células que la producen constitutivamente se encuentran los monocitos, algunas estirpes endoteliales y epiteliales de corazón, colon, mama y macrófagos alveolares, mientras que su expresión se puede inducir experimentalmente en algunos fibroblastos, células epiteliales de intestino, riñón, próstata, decidua así como en cultivos de líneas mielomonocíticas. Por otra parte la AGP no es sintetizada ó secretada por linfocitos T ó B.

La AGP puede ejercer diferentes efectos antiinflamatorios y recientemente se ha enfatizado que su función principal es la inmunomodulación. Esta inmunocalina es capaz de inhibir la respuesta quimiotáctica, agregación y activación de neutrófilos; puede disminuir las

propiedades efectoras de macrófagos uniéndose a receptores de quimiocinas CCR5 y desplazar a MIP1 También induce la producción de inhibidores de IL-1 en monocitos e inhibe la producción de TNF, y algunas glicofomas pueden abatir la proliferación de linfocitos T inducida por mitógenos y aloantígenos, así como suprimir la síntesis de IL-2 y la citotoxicidad mediada por TNF. **(13, 14)**

Se han hecho comparaciones entre AGP y PCR, **(15)** como 2 reactantes de fase aguda, en pacientes pediátricos con ingreso hospitalario, con toma inicial, midiendo la supervivencia y la mortalidad, teniéndose como resultado AGP y PCR aumentan niveles en padecimientos agudos y en casos de mortalidad pero AGP es un factor de riesgo independiente y con mayor fuerza de asociación para mortalidad

También los niveles altos de AGP puede ser protectores en isquemia como en el estudio de Daemen Et al **(16)** en que AGP y Alfa 1 antitripsina inhiben apoptosis e inflamación detectándose a partir de los 45 minutos de isquemia con regulación de caspasas 1/3 y de dUTP, así como, Posterior a reperusión renal: Aumento de niveles de AGP y Amiloide sérico P a las 24 hrs Aumento de proteínas de fase aguda en hígado a las 8 hrs TNF alfa induce activación y liberación de proteínas de fase aguda dando como conclusión que tanto AGP como Alfa 1 antitripsina Disminuyen DNA intranucleosomal, los núcleos túnel positivo y la apoptosis a las 24 hrs con un mayor efecto protector de AGP a concentraciones de 1.7 que a 0.5 y a 0.17 administrado a las 2 hrs de isquemia y repercusión AGP inhibe al TNF disminuyendo la activación de neutrófilos

Y en el estudio de Ryde'n Et al **(17)** Se mide la flucosilación de AGP en pacientes con hepatopatías, encontrándose mayores niveles en pacientes con cirrosis comparado a otras patologías hepáticas con mayor nivel de AGP e índice de flucosilación de AGP en mujeres mayores de 50 años

No en todas las patologías inflamatorias se encuentra correlación entre AGP y la intensidad de la patología como en la serie de Van Den Heuvel Et al **(18)** valorándose a pacientes asmáticos encontrando que los niveles de AGP no se relacionan con la función pulmonar, con niveles elevados se relacionan a de forma directa con el número de eosinófilos y de la PD 20 con histamina

O bien se encuentra el estudio de Boncela Et al **(19)** en que se observa que AGP al interactuar con el Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1 (PAI) estabiliza su acción inhibitoria en inflamación

Se ha demostrado que los niveles séricos de PCR tienen una relación directa con el número de componentes del síndrome metabólico; Con este antecedente se busca demostrar que AGP a parte de reactante de fase aguda, se encuentra como inmunomodulador en procesos inflamatorios; y que también se pueden encontrar una relación entre los niveles séricos de esta proteína y el número de componentes del síndrome metabólico

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existe correlación en el número de componentes del Síndrome metabólico y la elevación de los niveles séricos de AGP como sucede con PCR?

JUSTIFICACIÓN.

En las referencias bibliográficas previas se ha demostrado que DM2 y el Síndrome metabólico no solo implica un descontrol metabólico, sino que también implica un proceso inflamatorio, teniendo efecto principalmente a nivel endotelial, siendo este, blanco y efector de la inflamación. Ya se ha comenzado a abordar por este ángulo la patología, sin embargo se tienen que encontrar marcadores fiables que puedan correlacionar con el grado de descontrol, inflamación, sin que sean alterados por otras patologías

Es un estudio que puede proporcionar vías para el seguimiento, control y el tratamiento de los pacientes, de forma económica, certera y accesible a la población general, así como relacionarlo a otros integrantes del Sx metabólico.

Presenta la oportunidad de correlacionar el manejo clínico del paciente diabético con las ciencias básicas, ya que, al realizar la medición de PCR y AGP por medio de ELISA, se tendrá acceso a diferentes técnicas de laboratorio, complementando la formación médica

OBJETIVO.

OBJETIVO:

- Determinar si los niveles séricos de AGP en pacientes con Síndrome metabólico se incrementan en relación al número de componentes que presentan

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Valorar la relación entre los niveles de AGP, PCR con el número de componentes del síndrome metabólico

HIPÓTESIS

Si el síndrome metabólico representa la conjunción de una serie de anomalías fenotípicas claramente asociadas a inflamación y riesgo cardiovascular y PCR proteína reactante de fase aguda, ha resultado un buen predictor de riesgo coronario conforme aumenta la suma de los componentes de este síndrome, entonces, AGP que es una proteína reactante de fase aguda mostrará elevación en sus niveles séricos conforme aumenta el número de componentes del síndrome metabólico

DISEÑO.

Número de muestras a estudiar

- Descriptivo

Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.

- Abierto

Participación del investigador.

- Observacional

Tiempo en que suceden los eventos.

- Prospectivo

Relación que guardan entre sí los datos.

- Transversal

MATERIALES Y MÉTODO.

Universo de estudio.

Todo paciente de la CE de Medicina Interna con Sx metabólico definido de acuerdo a los criterios del panel de expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP por sus siglas en inglés) con los criterios diagnósticos para el SM (ATPIII)

- Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura):
 - >102 cm en hombres
 - > 88 cm en mujeres
- Triglicéridos séricos \geq 150 mg/dL
- Colesterol asociado a lipoproteínas alta densidad (CHDL):
 - < 40 mg/dL en hombres
 - < 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg
- Glucosa de ayuno \geq 110 mg/dL

Tamaño de la muestra.

N= 50 pacientes

Se calculó en base a las muestras en la literatura en estudios similares (**24, 25**) tomándose a 40 pacientes con síndrome metabólico y 10 pacientes en grupo control.

Criterios de selección:

Todo paciente de la Consulta externa de Medicina Interna con Síndrome metabólico, definida esta según los criterios del ATPIII ya mencionados (**1**):

Criterios de Inclusión.

- Dextrostix en ayuno por arriba de 110 mg/dl el día de su consulta
- Glucemia en ayuno igual o mayor de 110 mg/dl en los laboratorios con los que acuda a Consulta externa tomados en no más de 3 días
- Hb glucosilada por arriba de 8%
- Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 kg/m²:
- Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura):
 - >102 cm en hombres
 - > 88 cm en mujeres
- Triglicéridos séricos \geq 150 mg/dL
- Colesterol asociado a lipoproteínas alta densidad (CHDL):
 - < 40 mg/dL en hombres
 - < 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg²
- Otras condiciones agregadas a DM: Sx de Ovario Poliquístico; *acantosis nigrians*

Criterios de exclusión.

Pacientes que se encuentren con un proceso:

- Autoinmune
- Inflamatorio
- Infeccioso

Que pudiera generar de forma secundaria la elevación de los niveles de AGP y PCR

Criterios de eliminación.

Todo aquel que no complete el estudio por causas ajenas

Definición de variables

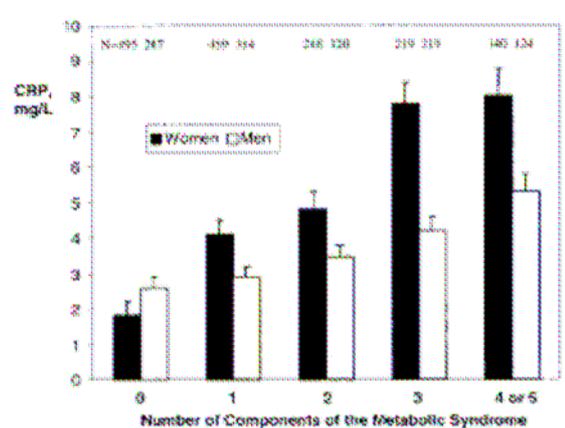
Independientes.		Dependientes	
	(CAUSA)		(EFECTO)
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Índice de Masa Corporal (IMC)	Normal: 18.5 – 24.8 Kg/ m ² Sobrepeso: 25-29.9 Kg/ m ² Obesidad: > 30 Kg/ m ²	Proteína C Reactiva (PCR)	0-1 mcg/dl

Perímetro Abdominal (PA)	<102 cms en Hombres <88 cms en Mujeres	Glicoproteína Alfa 1 Ácida (AGP)	< 3 mg/dl Normal > 3 mg/dl Elevado
Colesterol	200 Deseable 200-239 Límitrofe >240 Alto Miligramos/decilitro		
Triglicéridos	< 150 normal > 150 alto Miligramos/decilitro		
Colesterol de Alta Densidad (HDL)	40 Bajo >60 Alto Miligramos/decilitro		
Colesterol de Baja Densidad (LDL)	100 Óptimo 100-129 Subóptimo 130-159 Límitrofe 160-189 Alto >190 Muy alto Miligramos/decilitro		
Hemoglobina glucosilada (HBA1)	<7% Normal >7% Alta		
Glucosa en ayuno	<110 Normal >110 Alta		

Variables operacionales

- AGP: Inmunocalina con peso molecular de 41 a 43 Kda y carga negativa con punto isoeléctrico ácido (pI de 2.7-3.8) dependen en parte de la glicosilación **(13, 14)**
- PCR: Pentraxina que se ha identificado como reactante de fase aguda, pudiéndose incrementar hasta niveles por arriba de 1000 veces en respuesta a infección, isquemia trauma y quemaduras; Su síntesis primordialmente hepática se puede ubicar también en macrófagos, cerebro, y pulmón Su ligando inicial es C1q que activa la vía clásica del complemento **(6)**
- Los criterios para diagnóstico de síndrome metabólico que se utilizarán en el estudio seran tomados del panel de expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP por sus siglas en inglés) ATPIII:
 1. Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura):
 - 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres
 2. Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL
 3. Colesterol asociado a lipoproteínas alta densidad (CHDL):
 - < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
 4. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg
 5. Glucosa de ayuno ≥ 110 mg/dL

Para la comparación de resultados se tiene se tiene como antecedente el trabajo de Rutter Et al **(25)** en el cual se hace una correlación entre el número de componentes del síndrome metabólico y los niveles de PCR, siendo la base para la comparación con el estudio



Dentro de los objetivos será la valoración de los niveles séricos de AGP y PCR con respecto al control glucémico tomándose a la Hemoglobina glucosilada como parámetro. Es definida por la adhesión de glucosa a la hemoglobina por medio de una reacción de reducción con los grupos aminoterminales de la hemoglobina, sin la mediación enzimática. Es directamente proporcional a la concentración sérica de glucosa, tendiendo una cobertura de aproximadamente 120 días por la vida media del eritrocito. **(26)**

Table 2—Correlation between HbA_{1c} level and mean plasma glucose levels

HbA _{1c} (%)	Mean plasma glucose	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Descripción de procedimientos

A todo paciente nuevo o subsecuente con diagnóstico de Síndrome Metabólico en CE de Medicina Interna se le invitará a ingresar al protocolo de estudio informándose el objetivo, método y fin del estudio, proporcionándose Hoja de Consentimiento, en caso de aceptar. Se tomará muestra de sangre venosa periférica para tomar niveles de AGP y PCR.

Se pesará, medirá estatura y perímetro abdominal y en caso de contar con laboratorios recientes que incluyan Glucemia en ayuno Hemoglobina glucosilada, perfil de lípidos (Colesterol total, Triglicéridos HDL, LDL) se anotarán también en la hoja de control. En caso contrario, se solicitarán al laboratorio, recabándose resultados y anotándose los resultados

La medición de niveles de AGP mediante ELISA **(27)**. Se realizará en el laboratorio de autoinmunidad del INER, el mismo día, manteniendo la muestra en refrigeración, a fin de que no se altere la medición

El análisis estadístico se realizará por medio de análisis de varianzas siendo comparados los niveles de PCR y AGP respecto al número de componentes de Sx. Metabólico y al resto de variables analizadas, siendo enumeradas las que sean estadísticamente significativas, así como, las que se conoce según la revisión de la literatura, que se relacionen más con liberación de citocinas proinflamatorias. Los programas utilizados serán CurveExpert Versión 1.38 para la correlación de Densidad Óptica y niveles de AGP. El análisis estadístico y presentación de gráficos se realizará por medio del programa GraphPad Prism 4 for Windows, así como, SPSS 10.0 for Windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

A todo paciente que sea incluido en el estudio se le solicitará consentimiento informado por escrito, con presencia de 1 testigo para toma de muestra sanguínea, así como, para el uso de sus datos bajo las siguientes condiciones

- El ingreso al protocolo de estudio es libre y voluntario
- No se condicionará la atención en ningún servicio hospitalario a cambio de la participación y permanencia en este protocolo de estudio
- Los datos serán utilizados de forma confidencial
- Serán utilizados únicamente con fines científicos
- "Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

PURIFICACIÓN DE AGP

La glicoproteína alfa 1 ácida se purificó en suero de ratón se purificó por medio del método de fenol ó extracción en un solo paso

A partir de suero o plasma de conejo tratado con turpentina se purifica la proteína siguiéndose el método de Chan & Yu para lo cual se tomó un volumen de suero, se incubó con un volumen de Tris-HCl (10 mM, pH 7.4) y dos volúmenes de fenol líquido (saturado con agua destilada durante toda la noche) a 70° C por 20 minutos con agitación constante. Después de la incubación la mezcla fue enfriada en hielo por 10 minutos y centrifugada a 10,000 g por 10 minutos a temperatura ambiente. Se recuperó la fase acuosa, rica en AGP.

Se dializa en solución de boratos durante 36 hrs y se concentró con membranas AMICON de 14 KDa de diámetro. Se purificó por SDS-PAGE y elusión pasiva, finalmente se cuantificó por el método de Lowry

PREPARACIÓN DE ANTÍGENO PARA INMUNIZACIÓN DE CONEJOS

Se empleó un gel preparativo de poliacríamida de 8 cms, con 1 mg de AGP obtenida por extracción orgánica, la electroforesis se realizó a 100 v durante 2 hrs, al finalizar se cortaron los extremos del gel, tiñéndose con azul Coomassie (R-250 de SIGMA) o con nitrato de plata; se localizó la banda correspondiente a 41 a 43 KDa y se cortó la porción correspondiente sin teñir

Se tritura colocándose en la jeringa que se empleó para la inmunización, congelándose y descongelándose en 3 ocasiones (-70°C, TA) para romper la red de archilamida; con la ayuda de una llave de 3 vías se agregaron 500 µl de solución salina isotónica (SSI) estéril y 500 µl de adyuvante completa de Freund (SIGMA), mezclándose hasta obtener una emulsión

ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN

Se utilizaron 2 conejos de la cepa Nueva Zelandia de aproximadamente 2 kg de peso y 6-8 semanas de edad. La emulsión antes descrita se inyectó vía intramuscular en el cuarto trasero del animal y se repitió el procedimiento a los 7 días cuando se inyectó la misma dosis de

emulsión de antígeno, pero ahora con adyuvante incompleto de Freund en el cuarto contrario a la primera administración.

Se colectó sangre de las orejas en la semana 1,2 3,4 y se observó la reactividad de la proteína a la proteína por inmunodifusión radial, en la semana 8 se retó nuevamente con el antígeno cuantificado y purificado por la columna de afinidad, la dosis que se utilizó fue de 300 µg de proteína en 500 µl de SSI y 500 µl de adyuvante incompleto de Freund; Se preparó la emulsión y se aplicó en subcutáneamente en 10 a 15 lugares diferentes en el lomo del conejo previamente rasurado. Se determinó la presencia del anticuerpo a los 6-8 días después de la administración por métodos convencionales como fue Oüchterlony, o ELISA de captura y se procedió a la sangría en blanco del animal

COMPROBACIÓN DE LA PRESENCIA DE L ANTICUERPO ANTI GLICOPROTEÍNA ALFA 1 ÁCIDA EN EL SUERO DEL CONEJO

Para determinar la presencia del anticuerpo se llevó acabo la técnica de Oüchterlony ó inmunodifusión radial, donde se utilizó un pozo central con antígeno purificado y seis pozos laterales con diluciones seriadas en SSI del suero de conejo inmunizado y viceversa, en un gel de azarosa, que se mantuvo con temperatura ambiente durante toda la noche Al día siguiente se observó a contraluz y para su mejor apreciación, se tiñó con azul Coomassie al 1% y se secó entre dos hojas de papel celofán. Una vez cubierto el esquema de inmunización y comprobada la presencia del anticuerpo específico, se procedió a la sangría en blanco de los animales

PRECIPITACIÓN DE LAS GAMMAGLOBULINAS DEL SUERO CON SULFATO DE AMONIO

De la sangre obtenida del conejo se separó el suero por centrifugación a 3500 rpm durante 20 minutos. Manteniéndose en baño de hielo a un volumen de suero se agrega un volumen igual de agua saturada de sulfato de amonio, gota a gota y con agitación. Se centrifuga a 10,000 rpm por 10 minutos, descartándose el sobrenadante, disolviéndose el botón en un volumen de PBS igual al del volumen original del suero. Se precipitó nuevamente la solución de gammaglobulinas, adicionando un volumen de amonio saturado por cada dos volúmenes de suero, centrifugándose y descartándose el sobrenadante para redissolver el precipitado en PBS, repitiéndose 2 veces más. El sobrenadante se conservó en refrigeración a 4° C para su uso posterior. Se dializó conforme se fue utilizando y se reconstituyó proporcionalmente.

COMPROBACIÓN DE LA ESPECIFICIDAD DEL ANTÍGENO: ELISA DIRECTO

Para comprobar la especificidad del anticuerpo se realizó un ensayo de ELISA directo donde los pozos se sensibilizaron con AGP purificada por columna por la columna en una concentración de 1 µg en solución amortiguadora de carbonato de sodio durante 3 hrs a 37°C. como control interno se utilizó una tira alterna sensibilizada solo con solución amortiguadora Se lavó 2 veces con 200 µl PBS Tween 20 al 0.05% Se bloquearon los sitios inespecíficos con 200 µl de gelatina al 3% en PBS Tween toda la noche a temperatura ambiente.

Se eliminó la solución de bloqueo, se lavó una vez y se agregaron 100 µl de diluciones de anticuerpo precipitado con sulfato de amonio y dializado con PBS 1:100, 1:1000, así como, 100µl de aquellas fracciones de la columna de afinidad que presentaron absorbancias significativas y diluciones del suero de ambos conejos sin tratar. 1:100 y 1:1000; se inicio por 3 hrs a 37° se lavó 10 veces con 200µl de PBS Tween al 0.05% por dos minutos cada uno, agregándose al fina anticuerpo antibiotinilado, se incubó por 1 hr, se lavó 10 veces más y se agregó OFD, deteniéndose la reacción con H2SO4 leyéndose posteriormente

ENSAYO DE WESTERN BLOT

Una vez realizado el SDS PAGE de sueros de ratones inducidos con turpentina como problema y sueros de ratones sin inducir como control; el gel resultante se transfiere a una membrana de nitrocelulosa (Trans-Blot Bio-Rad) a 100 V durante 1 hr Al finalizar la membrana se tiñó con rojo Ponceau (SIGMA) para establecer la eficacia de la transferencia e identificar

los componentes transferidos. Se eliminó el colorante sumergiendo la membrana de (Hidróxido de sodio NaOH) tritón disuelta en PBS-Tween 20 al 0.1% durante toda la noche

Para la inmunodetección se eliminó la solución de bloqueo y sin enjuagar se adicionaron los anticuerpos primarios en las siguientes condiciones

Todas las diluciones se realizaron en PBS Tween 20 al 0.1% BSA al 1%
Sueros de conejo inmunizado 1 y 2 dilución 1:300
Gammaglobulinas de conejo inmunizado precipitadas con sulfato de amonio 1:600
Anticuerpos antiAGP purificados por columna de afinidad de en diluciones 1:100
Control positivo, anticuerpo antiAGP purificados comercial 1:200
Control negativo gammaglobulinas de conejo no inmunizado 1:600

Se incubó durante 3 hrs a 37°C con agitación constante, posteriormente se decantó el suero y la membrana se lavó 5 veces con 5 minutos de duración cada lavado, Se adicionó anticuerpo secundario (anticonejo acoplado a biotina 1:1000) (SIGMA) y se incubó a 37°C con agitación durante 1 h protegido de la luz, se lavó nuevamente y se agregó el conjugado streptavidina-peroxidasa 1:1000 disuelta en PBS tween 20 al 0.1% durante 1 hr se lavó y se reveló con 4-cloronaftol hasta observar las bandas nítidas el contraste adecuado. Se lavó con agua dejándose secar.

ELISA POR INHIBICIÓN

Para sensibilizar pozos se toman 30 ml de carbonato de sodio pH 9.2 (calculado a 100 microlitros/pozo) aforado con 1.76 ml de un concentrado de antígeno de AGP humana de 1700 microgramos por mililitro (calculado a 10 microgr/pozo) Se deja incubar por 3 hrs a 37°C realizándose posteriormente 5 lavados con PBS tween con agitación por 5 minutos

BLOQUEO

Se agregan 200 microlitros de PBS albumina al 3%, dejándose en incubación toda la noche, lavándose nuevamente en 5 ocasiones con 5 minutos de duración en agitación

Una vez terminado se agregan a todos los pozos (menos a 2 de control) 50 microlitros de Ab AGPh (10 microgramos/ml diluidos en PSB Alb al 3%) dejándose en incubación a 37°C por 1 hr en agitación a 600 rpm

Concluida la incubación con el anticuerpo, se agrega 50 microlitros de Ab AGP de conejo (2.5 microgramos/ml diluidos en PSB Albúmina al 3%) dejándose en incubación por 1 hr a temperatura ambiente con 5 lavados con PBS tween con agitación por 5 minutos

DILUCIÓN DE MUESTRAS

Se tomarán 2 diluciones de las muestras de los pacientes, (1:20 y 1:80) siendo medidas por duplicado

REVELADO

El revelado se realiza por medio de una solución de OP, Citrato con pH 5 0.1M dejándose por 3 minutos y se finaliza la reacción a los 7 minutos con HCl al 2.5% 50 microlitros por pozo leyéndose en Labsystem Multiskansystem MS® con filtro 5: 492

ESTANDARIZACIÓN DE NIVELES DE AGP

En la preparación de los pozos que nos servirán para estandarizar los niveles de AGP se agrega previo al revelado en el pozo inicial 10 mcg de AGPh en relación 1:10 iniciándose diluciones llegando hasta 1:360 colocándose por triplicado a fin de determinar los niveles de AGP en relación con la Densidad Óptica (DO) siendo medidas por triplicado, y posteriormente se realiza el resto del procedimiento

RESULTADOS

Se presentan los datos de distribución y de la medición de las variables en la Tabla 1

Tabla

1

	Hombres	Mujeres
CONTROLES	2	8
Edad promedio	24.5	25.5
PACIENTES	9	31
PCR (mg/L)	3.5	1.2
AGP (mg/dl)	1.1	1.02
Edad promedio	53.5	60.9
Componentes de Sx. Metabólico (ATP III)	3	3.5
IMC	27	30.2
Perímetro Abdominal (cms)	90.6	102.7
Glucemia (mg/dl)	136.7	166.0
Hb 1Ac (%)	7.0	8.6
Colesterol (mg/dl)	184.3	217
Triglicéridos (mg/dl)	169.2	229
HDL (mg/dl)	38.2	42.7
LDL (mg/dl)	112.2	170
PCR (mg/L)	3.5	4.1
AGP (mg/dl)	1.04	1.09

Una vez leída la placa correspondiente a curva de dilución se realizan promedios de las 3 mediciones de cada dilución y por medio del programa Curve expert 1.3 se realiza una curva de correlación entre las concentraciones conocidas y la Densidad Óptica obtenida, obteniéndose análisis para la conversión de los datos obtenidos de densidad óptica a mg/dl (**Imagen 1**)

De forma global no se encontró una correlación con significado estadístico. Los niveles de AGP se mantuvieron en niveles normales en pacientes (Rango 0.86 a 1.335 mg/dl media 1.04 mg/dl) como en controles (Rango de 0.91 a 1.2 mg/dl, media de 1.04 mg/dl), sin importar el número de componentes del Sx. Metabólico, o el nivel de alguno de sus componentes

Por lo que respecta a los niveles de PCR y el número de componentes de Sx. Metabólico se realiza un análisis de varianza encontrándose una $P= 0.2609$ siendo no significativa Con prueba estadística de Bartlett con corrección mostrando una $P= a 0.0399$

De los pacientes de Consulta Externa de Medicina Subsecuentes ya con Dx de Sx metabólico en su consulta previa, que al momentos de tomarse muestra se encontró una disminución del número de componentes al encontrado en su expediente se dejaron indicados en el grupo con 1 y 2 componentes

En la relación entre edad y sexo no se encontró una relación estadística $P= 0.1001$ y respecto al nivel de Triglicéridos en relación a PCR se tiene una $P= 0.9005$

Se analiza si con el incremento del perímetro abdominal y el Índice de Masa Corporal se incrementa PCR, encontrándose que el incremento del PA mujeres es estadísticamente significativo con una $P 0.0219$, no encontrándose en hombres; el IMC para ambos grupos resultó no significativo con una $P= 0.1007$

DISCUSIÓN

El análisis gráfico entre los niveles de AGP y el número de componentes de Sx metabólico se encuentra sin una diferencia, ya que, en ningún momento AGP muestra cambios en sus concentraciones respecto al número de componentes de Sx metabólico encontrándose tanto controles como pacientes dentro de rangos normales (< 2 mg/dl) Confirmándose la hipótesis nula.

En el análisis estadístico de los niveles de PCR en relación al número de componentes del Sx metabólico y a cada uno de los parámetros de forma individual, no se encontró una asociación estadísticamente importante, probablemente por el tamaño de la muestra, sin embargo los siguientes parámetros al análisis gráfico se encuentra una relación

PCR en relación al número de componentes del Sx metabólico se relacionan al análisis gráfico, pero no estadísticamente ($P=0.2609$) Sin embargo se encuentra en la bibliografía el aumento de los niveles de PCR en promedio con teniendo el diagnóstico de Sx metabólico es de 4 mg/L **(29)** encontrándose en el grupo 4.1 mg/ dl en promedio

PCR en relación a edad y sexo no se encuentra una relación estadísticamente significativa a la reportada en la literatura, Pero se replica que controles masculinos (entre 20-30 años) muestran un mayor nivel que los controles femeninos **(28)** Conforme aumenta la edad las mujeres siempre se encuentra una mayor elevación en mujeres respecto a los hombres en los niveles de PCR sin importar el número de componentes del Sx metabólico **(28,30)**

Los factores que en diversos estudios han mostrado una mayor asociación con la elevación de niveles séricos de PCR son el incremento del PA e IMC **(30)**, encontrándose únicamente en este estudio una asociación estadísticamente significativa en el incremento del PA en mujeres

El resto de los componentes de Sx metabólico y variables medidas no mostraron una asociación con los niveles de PCR ó AGP.

El que no se encuentren asociaciones entre el número de componentes del Síndrome metabólico como lo reporta la literatura se debe probablemente a tamaño de la muestra, así como, al manejo previo de Tratamiento con estatinas, antihipertensivos, hipoglucemiantes, ácido acetilsalicílico, etc, ya sea sólo o combinados.

También llama la atención que los pacientes que presentan el mayor nivel de PCR no son los que presentan un mayor número de componentes de Sx metabólico, o que en alguno de los parámetros medidos sea el de un nivel más alto comparado con el resto de pacientes

Los resultados de estudio se correlacionan con los de la bibliografía mencionándose al tejido adiposo como un órgano endócrino, productor de diversas citocinas proinflamatorias, así como, citocinas responsables de la resistencia a la insulina. Teniéndose una relación causa efecto **(30)**

El que no se encuentren cambios en relación a los niveles de AGP se puede encontrar en la literatura en diversos padecimientos como, Artritis reumatoide, incluso en Oncología, encontrándose más que un cambio cuantitativo, uno cualitativo. El incremento de la glucosilación de AGP se ha observado en estos casos, siendo una vertiente nueva para su estudio (31, 32), aunque llama la atención que diversos pacientes se encuentran con uno o varios parámetros elevados 2 ó más veces sobre el nivel normal, sin que esto modifique las concentraciones de AGP

Summary for the patients

Type	AGP (g/L)	WBC ($\times 10^6$ cells/L)	CRP (mg/L)	Diseases
Acute	3.5	7.9	11.6	Bronchitis
	5.5	9.6	6.7	Stomach cancer
	4.1	7.4	11.0	Cholelithiasis
	5.3	6.5	13.7	After hepatocellular carcinoma
	3.5	10.0	12.9	Bacteremia
Chronic	0.9	5.8	1.9	Appendicitis recovery phase
	1.3	8.0	1.4	Cystitis
	4.1	6.1	3.1	Hepatitis C
	2.5	5.9	5.6	Colonic polyposis
	2.2	5.6	14.0	Chronic bronchitis

(31)

Dentro de la técnica de para la obtención de los niveles de AGP se realiza la estandarización de los niveles de AGP, realizándose una curva de dilución, teniéndose una $r= 0.97$, mostrando confiabilidad en la relación entre Densidad óptica y los niveles séricos. Se hicieron en 2 ocasiones pruebas para buscar la dilución adecuada encontrándose que la dilución 1:20 y 1:80 son las más adecuadas para esta curva, teniéndose un rango de detección de 2.2 a 40 mg/dl de AGP en suero.

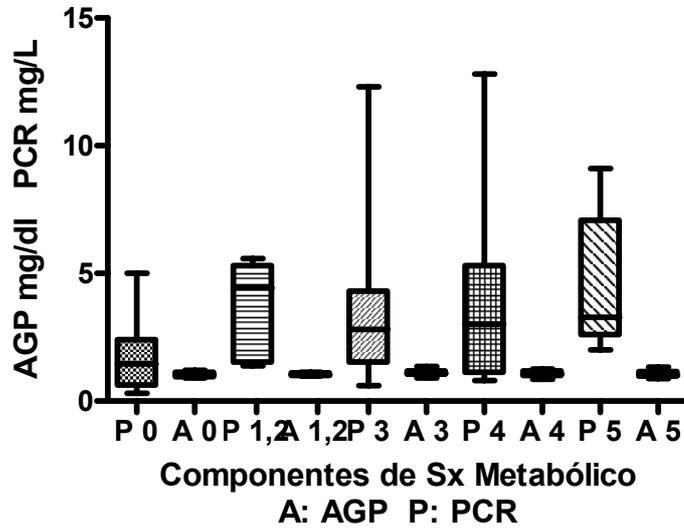
Dentro de las pruebas con las muestras se realizó en 2 ocasiones, ya que, en el revelado se esperaba de forma más lenta (por lo menos 10 minutos) siendo más rápido, deteniéndose el revelado de las pruebas y la prueba final entre los 4 y 7 minutos

Se obtuvo una técnica confiable, reproducible, teniendo en cuenta que la proteína es sumamente estable a la temperatura, acidez y el contacto con otras sustancias

Aunque es una proteína con mayor estudio y utilización en Europa, se pueden obtener kits comerciales para su medición. Teniéndose una opción más para poder llevar a cabo ensayos clínicos con esta

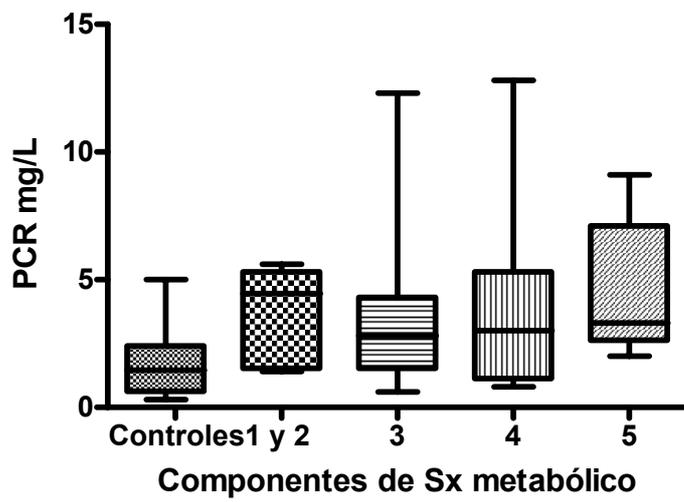
GRÁFICA 1

Niveles de PCR y AGP en relación al número de componentes de Síndrome Metabólico



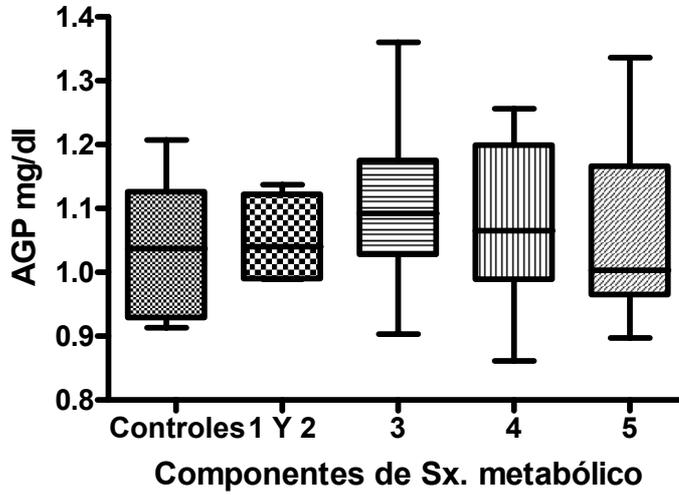
GRÁFICA 2

Niveles de PCR en relación al número de componentes del Síndrome Metabólico



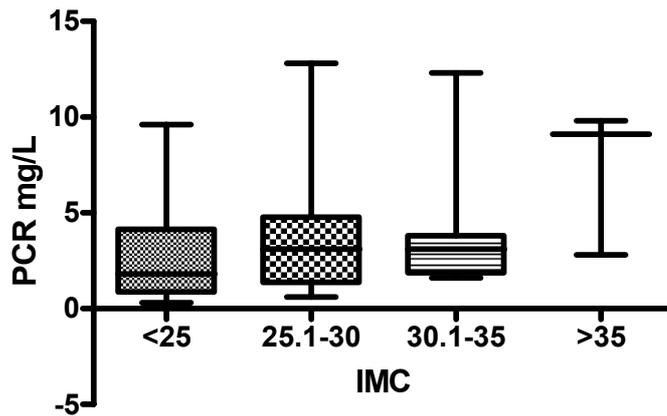
GRÁFICA 3

Niveles de AGP en relación al número de componentes de Síndrome Metabólico



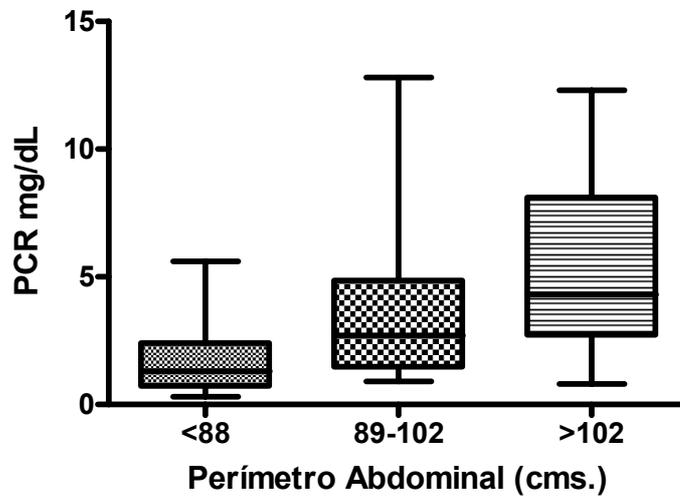
GRÁFICA 4

Niveles de PCR en relación al Índice de Masa Corporal



GRÁFICA 5

Niveles de PCR en relación al Perímetro Abdominal en Mujeres



GRÁFICA 6

Niveles de PCR en relación al nivel de Triglicéridos

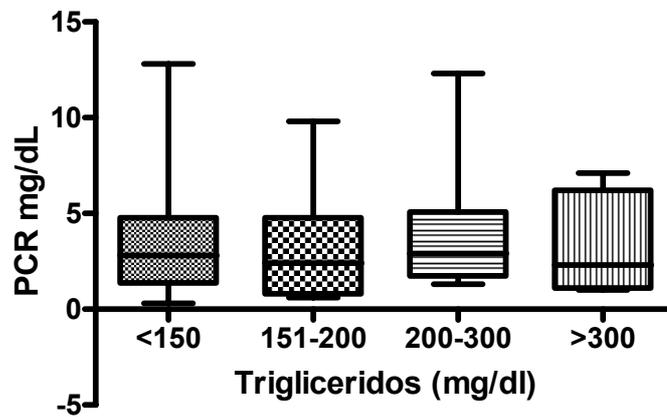
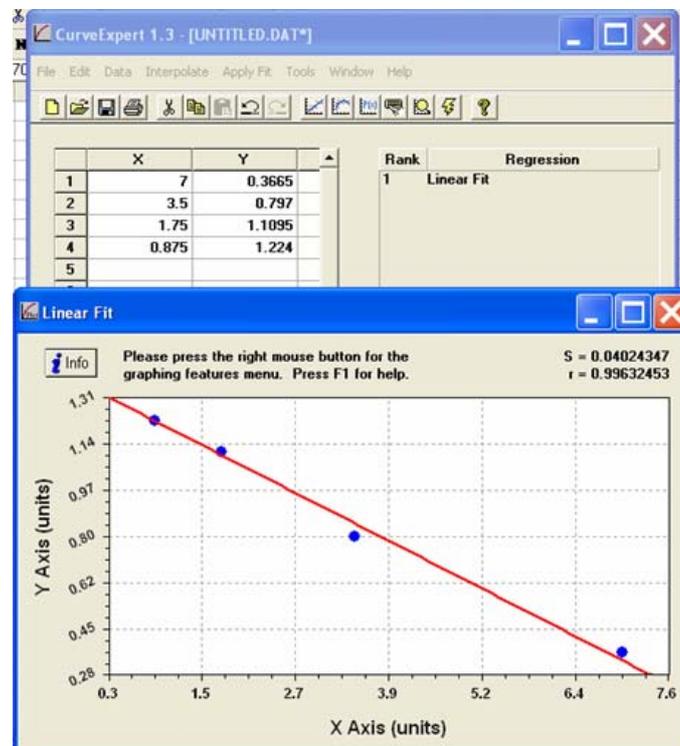


IMAGEN 1

Niveles de AGP en relación a Densidad Óptica



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- (1) 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults** *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497
- (2) Martínez, E **Síndrome Metabólico** *Rev.. Milit Sanit Mex* 2003; 57(3): 318-324
- (3) Chávez-Tapia, N. Almeda, P. Motola D. Et al. **Síndrome metabólico. Aspectos fisiopatológicos e importancia Epidemiológica** *Médica Sur* 2004; 11(3); 160-169
- (4) Thang, H. Sattar, N. Williams, K. Et al. **Prospective Study of C-Reactive Protein in Relation to the Development of Diabetes and Metabolic Syndrome in the Mexico City Diabetes Study** *Diabetes Care* 2002; 25:2016–2021
- (5) Ridker, P. Buring, J. Shih, J. Et al. **Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular Events Among Apparently Healthy Women** *Circulation* 1998;98:731-733.
- (6) Burke, A. Tracy, R. Kolodgie, F. Et al. **Elevated C-Reactive Protein Values and Atherosclerosis in Sudden Coronary Death Association With Different Pathologies** *Circulation.* 2002;105:2019-2023
- (7) Pasceri, V. Willerson, J. Yeh, E. **Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells** *Circulation.* 2000;102: 2165-2168.
- (8) Kumar, S. Devaraj, S. Yuhanna, I. Et al **Demonstration That C-Reactive Protein Decreases eNOS Expression and Bioactivity in Human Aortic Endothelial Cells** *Circulation.* 2002;106:1439-1441
- (9) Zwaka, T. Hombach, V. Torzewski, J. **C-Reactive Protein–Mediated Low Density Lipoprotein Uptake by Macrophages Implications for Atherosclerosis** *Circulation.* 2001;103:1194-1197.
- (10) Wang, C. Li, S. Weisel, R. Et al. **C-Reactive Protein Upregulates Angiotensin Type 1 Receptors in Vascular Smooth Muscle** *Circulation* 2003;107:1783-1790.
- (11) Devaraj, S. Yan Xu, D. Jialal, I. **C-Reactive Protein Increases Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression and Activity in Human Aortic Endothelial Cells Implications for the Metabolic Syndrome and Atherothrombosis** *Circulation.* 2003;107: 398-404.
- (12) Rossi, E. Biasucci, L Citterio, F. **Risk of Myocardial Infarction and Angina in Patients With Severe Peripheral Vascular Disease Predictive Role of C-Reactive Protein** *Circulation.* 2002;105:800-803.
- (13) Fournier, T. Medjoubi, N. Porquet, D **Alpha-1-acid glycoprotein** *Biochimica et Biophysica Acta* 2000:1482; 157-171
- (14) Hochepeid, T. Berger, F. Baumann, H. Libert, C **Alfa 1 Acid Glycoprotein: An Acute Phase Protein With Inflammatory And Immunomodulating Properties** *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003:14; 25–34
- (15) Henry, O. Blacher, J. Verdavaine, J. Et al. **Alpha 1-acid glycoprotein is an independent predictor of in-hospital death in the elderly** *Age and Ageing* 2003; 32: 37–42
- (16) Daemen, M. Heemskerk, V. Van 't Veer, V. Et al. **Functional Protection by Acute Phase Proteins a1-Acid Glycoprotein and a1-Antitrypsin Against Ischemia/Reperfusion Injury by Preventing Apoptosis and Inflammation** *Circulation.* 2000;102:1420-1426.
- (17) Ryde'n, P. Pahlsson, I. Lindgren, S. **Diagnostic Accuracy of _1-Acid Glycoprotein Fucosylation for Liver Cirrhosis in Patients Undergoing Hepatic Biopsy** *Clinical Chemistry* 2002; 48:122195–2201
- (18) Van Den Heuvel, M. Poland, D. De Graaff, C. Et al. **The Degree of Branching of the Glycans of a1-Acid Glycoprotein in Asthma A Correlation with Lung Function and Inflammatory Parameters** *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161. 19272–1978
- (19) Boncela, J. Papiewska, I. Fijalkowska, I. Et al. **Acute Phase Protein a₁-Acid Glycoprotein Interacts with Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 and Stabilizes Its Inhibitory Activity** *The Journal Of Biological Chemistry* 2001 276: 38; 353085–35311

- (20) Pickup, J. **Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes**, *Diabetes Care* 2004; 27:813–823
- (21) Ford, Y. Ajani, U. Mokdad, A. **The Metabolic Syndrome and Concentrations of C-Reactive Protein Among U.S.** *Diabetes Care* 2005 28:878–881
- (22) Lin, Y. Rajala, M. Berger, J. Et al. **Hyperglycemia-induced Production of Acute Phase Reactants in Adipose Tissue** *The Journal Of Biological Chemistry* 2001 276: 45; 42077–42083
- (23) Guven, A. Cetinkaya, A. Aral, M. Et al. **High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Metabolic Syndrome** *Angiology* 2006;57: 295-302
- (24) Helio`vaara, Teppo, Karonen, Tuominen Ebeling **Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects** *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7; 729–736
- (25) Rutter, M. Meigs, J. Sullivan, L. Et al **C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Prediction of Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study** *Circulation* 2004;110;380-385
- (26) Goldstein, M. Little, R. Lorenz, R. Malone, J. **Tests Of Glycemia In Diabetes** *Diabetes Care* 2004; 27; 1761-1771
- (27) Ryde`n, I. Lundblad, A. P`ahlsson, P **Lectin ELISA for Analysis of a1-Acid Glycoprotein Fucosylation in the Acute Phase Response**, *Clinical Chemistry* 1999; 45: 2009-2012
- (28) Anand, S. Razak, F. Yi, Q. Et al **C-Reactive Protein as a Screening Test for Cardiovascular Risk in a Multiethnic Population** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24;1509-1515
- (29) Ledue, T. Rifai, N. **Preanalytic and Analytic Sources of Variations in C-reactive Protein Measurement: Implications for Cardiovascular Disease Risk Assessment** *Clinical Chemistry* 2003 49:8 1258–1271
- (30) Kahn, S. Zinman, B. HAffner, S Et al. **Obesity Is a Major Determinant of the Association of C-Reactive Protein Levels and the Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes** *Diabetes* 2006: 55; 2357–2364, 2006
- (31) Higai, K. Aok, Y. Azuma, Matsumoto, K. **Glycosylation Of Site-Specific Glycans Of A1-Acid Glycoprotein And Alterations In Acute And Chronic Inflammation** *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1725: 128 – 135
- (32) Ryde`n, I. Pa`hlsson,P. Lundblad, A. Skogh, T. **Fucosylation Of A1-Acid Glycoprotein (Orosomucoid) Compared With Traditional Biochemical Markers Of Inflammation In Recent Onset Rheumatoid Arthritis** *Clinica Chimica Acta* 2002; 317:221–229

ANEXOS

Hospital General "Manuel Gea González"
Medicina Interna

CORRELACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE AGP y PCR EN RELACIÓN CON EL NÚMERO DE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Dr. Fernando Rodríguez García RIVMI

Paciente	Expediente	No Control

	TOMA	Parámetros
EDAD		
DEXTROSTIX		Mayor de 180 mg/dl
GLUCEMIA		Mayor de 180 mg/dl
Hb GLUCOSILADA		< 7%
IMC		Normal: 18.5 – 24.8 Kg/ m ² Sobrepeso: 25-29.9 Kg/ m ² Obesidad: > 30 Kg/ m ²
PA		<102 cms en Hombres <88 cms en Mujeres
COLESTEROL		200 Deseable 200-239 Limítrofe >240 Alto
TRIGLICERIDOS		< 160 normal > 160 alto
HDL		40 Bajo >60 Alto
LDL		100 Óptimo 100-129 Subóptimo 130-159 Limítrofe 160-189 Alto >190 Muy alto
PCR		
AGP		

**Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Se me ha explicado que padezco Diabetes Mellitus y se me ha propuesto participar en el protocolo de investigación: **CORRELACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE AGP y PCR EN RELACIÓN CON EL NÚMERO DE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO** Siendo la importancia de este estudio el valorar diferentes proteínas en la sangre como indicadores del control de DM2, así como, para valorar las posibles complicaciones

Se me ha informado que se me tomará una muestra adicional al que se me tomo en mis exámenes para la consulta, de 10 ml de sangre por la vena, así como mediciones inofensivas de peso, talla y de cintura

Las posibles complicaciones de la toma de la muestra de sangre son moretones, sangreso e infección. Resolviéndose como máximo en 15 días

Los resultados del presente estudio ayudarán a comprender mejor el origen y complicaciones de la enfermedad que presento, a fin de mejorar mi tratamiento y el de otros pacientes

Entiendo que:

- El ingreso a este estudio es de forma voluntaria
- Se me resolverá cualquier duda acerca del estudio, condiciones, riesgos y beneficios que se obtenga de el
- Los datos serán utilizados de forma anónima y confidencial
- Serán utilizados únicamente con fines científicos
- Y que puedo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se me condicione la atención en ningún servicio de la institución

Se utilizarán los estudios de laboratorio con que se acude a la consulta y en caso de requerirse más estudios de laboratorio para ser incluido en el protocolo de estudio serán absorbidos por el fideicomiso para la Investigación y no se cobrarán al paciente

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado: **CORRELACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE AGP y PCR EN RELACIÓN CON EL NÚMERO DE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO**

_____ Nombre y firma del paciente o responsable legal	
Testigo	Testigo
_____ Nombre y firma del testigo: Dirección:	_____ Nombre y firma del testigo: Dirección:
Relación que guarda con el paciente:	Relación que guarda con el paciente:

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 5666-6021