



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

Marcadores de carga alostática como factores de riesgo en diabetes mellitus o hipertensión arterial en adultos mayores.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

Carlos Encarnación García Agueda

DIRECTOR DE TESIS: DRA. RAQUEL RETANA UGALDE
ASESOR DE TESIS: DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ



MÉXICO, D.F. Octubre, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“Nunca consideres el estudio como una obligación sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.”

Albert Einstein

“Nadie envejece sólo por vivir un número de años; la gente envejece al abandonar sus ideales; los años arrugan el rostro pero perder el entusiasmo arruga el alma.”

Cicerón

AGRADECIMIENTOS

Los recursos para la elaboración de este proyecto fueron otorgados por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) y el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con clave IN306213.

Agradezco a los miembros de la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM por el apoyo brindando para la realización de este trabajo.

A la Dra. Raquel Retana Ugalde por la confianza que tuvo en mí para realizar este proyecto, por el apoyo brindado y la dirección del trabajo.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez como responsable de la unidad me permitió ser partícipe de este equipo de trabajo, así como las asesorías proporcionadas.

A la Dra. Mirna Ruiz Ramos por los consejos, el apoyo y la paciencia que me tuvo durante todo éste tiempo.

Al Dr. Juan Carlos Vázquez Lira por sus enseñanzas en la parte experimental del proyecto.

A la Mtra. Leonor Aguilar Santelises por el tiempo que dedicó para la revisión, los comentarios y las atinadas correcciones realizadas para la conclusión de la tesis.

A mis compañeros y amigos que me ayudaron a realizar la parte experimental de este proyecto: Q.F.B. Héctor Hugo Pérez Magallanes, Q.F.B. Gie Bele García Discua, M. en C. Beatriz Monjaras Hernández

DEDICATORIAS

A Dios, por haberme permitido culminar con esta meta, por guiarme en el camino, brindándome salud y fortaleza en todo momento.

A mis padres, que siempre creyeron en mí, por todos los sacrificios con los que hicieron día a día para permitirme llegar hasta aquí, por su paciencia, enseñanzas, el apoyo incondicional, la motivación constante y por estar en los momentos difíciles, gracias a todo estoy hoy puedo ver alcanzada una meta mas y espero nunca defraudarlos. Los amo!

A mi esposa amada, por todo el apoyo constante y la confianza que siempre me brindo para poder lograr esta meta, por la confianza que deposito en mí durante todo este tiempo, que con su amor incondicional ha sido amiga y compañera inseparable, fuente de sabiduría, calma y consejos en todo momento. Te amo mucho!

A mi hija Sofía, es lo mejor que nunca me ha pasado, y ah venido a este mundo para darme el último empujón para terminar este trabajo, para quien ningún sacrificio es suficiente, que con su luz ha iluminado mi vida y hace mi camino más claro. Es sin duda mi inspiración para el presente y el futuro.

A mi hermanita, por estar conmigo, confiar en mí y apoyarme siempre, ya que siempre me inspira a ser cada día mejor para poder darle un buen ejemplo. Te amo!

También quiero agradecer a todas las personas que de una u otra manera estuvieron pendientes a lo largo de este proceso, brindando todo su apoyo incondicional

Contenido

Índice de figuras	
Índice de cuadros	
I. Resumen	1
II. Introducción	3
III. Marco teórico	5
III.1 Envejecimiento	5
III.2 Enfermedades no transmisibles	7
III.3 Diabetes Mellitus	8
III.4 Hipertensión arterial	10
III.5 Alostasis	12
III.6 Carga Alostática	13
III.7 Marcadores de carga alostática	15
III.8 Alostasis, y diabetes mellitus.....	16
III.9 Alostasis e Hipertensión arterial	17
III.10 Revisión sistemática.....	17
IV. Planteamiento del problema	20
V. Hipótesis.....	22
VI. Objetivo	22
VI.1 Objetivos específicos	22
VII. Material y método	23
VII.1 Tipo de estudio	23
VII.2 Universo de estudio	23
VII.2.1 Criterios de inclusión	23
VII.2.2 Criterios de exclusión	23
VII.2.3 Consideraciones éticas	23
VII.3 Variables	24
VII.3.1 Clasificación	24
VII.3.1.1 Variable dependiente.....	24
VII.3.1.2 Variable independiente.....	24
VII.3.2 Operacionalización de variables.....	25
VII.4 Técnicas.....	27
VII.4.1 Medidas antropométricas	27
VII.4.2 Tensión arterial.....	27

<i>VII.4.4 Técnicas bioquímicas</i>	28
VII.5 Análisis estadístico	32
VIII. Resultados.....	33
IX. Discusión	43
X. Conclusiones	47
XI. Perspectivas.....	48
XII. Referencias	49
XIII. Anexo	54

INDICE DE FIGURAS

Fig. III.6.1. Representación gráfica de los cuatro tipos de carga alostática. Tomado de McEwen (2002).

Fig. VIII.1 Carga alostática en adultos mayores por diagnóstico

INDICE DE CUADROS

Cuadro III.4.1 Clasificación de la Hipertensión Arterial

Cuadro III.5.1 Adaptaciones físicas y conductuales después de un cambio agudo ante un agente estresor.

Cuadro III.10.1 Estudios referentes a los marcadores de carga alostática

Cuadro VIII.1 Marcadores de carga alostática del sistema metabólico en adultos mayores por diagnóstico.

Cuadro VIII.2 Marcadores de carga alostática del sistema cardiovascular en adultos mayores por diagnóstico.

Cuadro VIII.3 Marcador de carga alostática del sistema inmune en adultos mayores por diagnóstico

Cuadro VIII.4 Marcadores de carga alostática antropométricos en adultos mayores por diagnóstico

Cuadro VIII.5 Marcadores de carga alostática del eje Hipotálamo-Hipófisis-adrenal en adultos mayores por diagnóstico.

Cuadro VIII.6 Carga alostática en adultos mayores por diagnóstico

Cuadro VIII.7 Frecuencia en diferentes marcadores de carga alostática por diagnóstico

Cuadro VIII.8 Factores de riesgo asociados a Diabetes Mellitus en la población de estudio

Cuadro VIII.9 Factores de riesgo asociados a Hipertensión arterial en la población de estudio

Cuadro VIII.10 Frecuencia en diferentes marcadores por carga alostática

ABREVIATURAS

DM – Diabetes Mellitus

HA – Hipertensión arterial

CA – Carga Alostática

HDL – lipoproteína de alta densidad

LDL – Lipoproteína de baja densidad

PCR – Proteína C reactiva

DHEA – Dehidroepiandrosterona

DE – Desviación estándar

GABA – Ácido γ -aminobutírico

HHA – Hipotalamo-Hipofisis-Adrenal

TAS – tensión arterial sistólica

TAD – Tensión arterial diastólica

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

CLAR/UV – Cromatografía Líquida de Alta Resolución / Ultra-Violeta

IMC – Índice de Masa Corporal

ICC – Índice Cintura Cadera

RM – Razón de Momios

LD – Límite de detección

LC – Límite de cuantificación

IC_{95%} - Intervalo de Confianza al 95%

ENTS – Enfermedades No Transmisibles

I. Resumen

Introducción. La carga alostática (CA) es un estado de estrés biológico crónico, propiciado por una respuesta alostática repetida, ineficiente, prolongada o inadecuada, lo cual incrementa la vulnerabilidad para la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles. En este sentido, se ha observado que durante el proceso de envejecimiento, existe una acumulación de la CA debida al desgaste al que se ha visto expuesto a lo largo de la vida por diferentes tipos de estresores. Algunos estudios han demostrado que la CA incrementa el riesgo para la presencia de algunas enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas la diabetes mellitus (DM) e Hipertensión arterial (HA), sin embargo los resultados reportados no son del todo consistentes, de ahí la relevancia de la presente investigación.

Objetivo. Determinar la relación de algunos indicadores de la carga alostatica como factores de riesgo para presencia de diabetes mellitus o hipertensión arterial en adultos mayores.

Método. Previo consentimiento informado, se llevó a cabo un estudio observacional, prolectivo, transversal y comparativo. En una población de 70 adultos mayores de 60 años, conformada por los siguientes grupos: (i) diabéticos (n=24), (ii) hipertensos (n=21) y (iii) sanos (n=25). Se midieron como parámetros de CA la concentración sanguínea de cortisol, dehidroepiandrosterona (DHEA), hemoglobina glucosilada (HbA1c), proteína C reactiva (PCR), glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, Albumina, creatinina, así como el índice de masa corporal (IMC), el índice cintura cadera (ICC), presión arterial sistólica y diastólica. Los datos fueron analizados a través del programa estadístico SPSSV.15, se calcularon medidas descriptivas (porcentajes y promedios), y como pruebas de comparación, ANOVA como Post hoc Dunnett, además se realizó la prueba de razón de momios (RM) para cálculo de riesgos con un intervalo de confianza (IC) al 95%.

Resultados. Se observaron niveles séricos de DHEA significativamente más bajos en los grupos de diabéticos e hipertensos en comparación con los sanos ($p < 0.05$). Asimismo se encontró una concentración sanguínea de cortisol significativa más alta en el grupo de diabéticos ($p < 0.05$). En este sentido, los niveles séricos bajos de DHEA ($\leq 8 \text{ ng/dL}$) mostraron una de RM 4.2 (IC_{95%} 1.0-18, $p < 0.05$) para DM y una RM de 4.3 (IC_{95%} 1.0-19.2, $p < 0.05$) para HA. Asimismo se encontró una RM de 3.5 (IC_{95%} 1.04-12.1, $p < 0.05$) en el grupo de diabéticos que tenían la concentración alta de cortisol ($\geq 14 \mu\text{g/dL}$).

Conclusión. Nuestros hallazgos sugieren que los niveles séricos bajos de DHEA es un factor de riesgo para DM e HT en adultos mayores. Asimismo, la concentración sanguínea alta de cortisol es factor de riesgo para DM.

Abstract

Background. Allostatic load (AL) is a state of chronic biological stress, that reflect continued operation of the allostatic state or overactivation of allostatic responses, which increases the vulnerability to linked to chronic diseases. In this regard, it has been observed that during the aging process, there is a cumulative biological burden (AL) exacted on the body through attempts to adapt to life's demands with different types of stressors. Some studies have shown that AL is increased in the presence of some diseases, including type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension (HBP), however there are no consistent results in this regard, for this reason this study was determine the association of AL with diabetes and hypertension in a population of older adults.

Objective. To determine the relationship between markers of allostatic load as risk factors in older adults with T2DM or HBP.

Methods. We carried out a cross-sectional study in a sample of 69 older adults: (i) 24 clinically healthy, (ii) 21 with hypertension and (iii) 24 with diabetes mellitus. Were measured as parameters of AL blood levels of cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), glycosylated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein, glucose, triglycerides, cholesterol, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), albumin, creatinine, and mass index body (BMI), waist-hip ratio (WHR), systolic and diastolic blood pressure. The results were analyzed using χ^2 -test, ANOVA and Dunnet tests, a $p \leq 0.05$ was considered significant. We calculated the odds ratio (OR) with confidence interval of 95% (CI95%) for risk factors.

Results. The results showed that the markers associated to present AL were serum DHEA and cortisol, in this regard, we found that 38% of both groups diabetic and hypertensive patients showed statistically significant decrease in the concentration of DHEA, in contrast to 12% of healthy elderly group ($p < 0.05$). Also we observed that 54% of the diabetic group was a statistically significant increase in the concentration of cortisol compared to 25% of healthy older adults, in the case of hypertensive patients was not statistically significant. In this sense, DHEA ($\leq 8 \text{ ng/dL}$) was risk factor for T2DM (OR=4.2 CI95%, 1.0-18, $p < 0.05$), and HBP (OR=4.3 CI95%, 1.0-19.2, $p < 0.05$) likewise cortisol ($\geq 14 \mu\text{g/dL}$) T2DM (OR=3.5, CI95%, 1.04-12.1, $p < 0.05$).

Conclusions. Our findings suggests that DHEA and cortisol markers of AL are risk factors for type 2 diabetes mellitus and high blood pressure in older adults.

II. Introducción

El estrés continuo es causante de una desestabilización de la homeostasis lo que trae como consecuencia que se genere alostasis y carga alostática. La alostasis se refiere a los procesos adaptativos necesarios para mantener la estabilidad total del organismo y éste es un proceso que apoya a la homeostasis promoviendo la adaptación del organismo a corto plazo¹.

En este sentido, los avances científicos en el campo de la salud han permitido que se prolongue la longevidad del humano, brindando la oportunidad de controlar de manera más efectiva los padecimientos infecciosos; sin embargo, esto ha implicado un aumento en la incidencia de las enfermedades no transmisibles (ENTTS), tales como la Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión arterial (HA) provocando alarma en el sector salud y gubernamental.¹

Aunado a esto, el número y proporción de la población de adultos mayores aumenta con respecto a los otros grupos de edad, en un proceso que finalmente supone una estructura de población mayormente envejecida lo cual se considerará el cambio demográfico más notorio del siglo XXI.²

Por otra parte las enfermedades crónicas con mayor frecuencia en la vejez son similares a nivel mundial, entre las cuales resaltan la DM, la HA, el cáncer, la artritis, la osteoporosis, la depresión y la demencia.³

Ahora bien, la DM y la HA se consideran un problema de salud pública en México al igual que en otros países. La DM pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, como consecuencia de defectos en la secreción y acción de la insulina. La HA es un padecimiento multifactorial, caracterizado por el aumento sostenido de las presiones arteriales sistólica y diastólica.^{2,3}

Sin embargo, tanto en la DM como en la HA, el organismo cuenta con procesos fisiológicos que intentan defenderlo contra agentes estresores endógenos y exógenos. Al conjunto de estos mecanismos se le denomina alostasis, que si bien procura el estado de equilibrio, también tiene un costo biológico a largo plazo: la carga alostática.⁴

En el proceso de envejecimiento, existe una acumulación de la carga alostática debida al desgaste al que se ha visto expuesto a lo largo de la vida por diferentes tipos de estresores y enfermedades.⁵

La carga alostática se ha relacionado con enfermedades agudas y crónicas; en los últimos años se ha incrementado el interés en este tema, ya que se asocia con la edad en la disminución del estado de salud y el nivel de funcionamiento del organismo.^{1,2,5}

Diversos estudios han demostrado que la carga alostática varía en presencia de algunas enfermedades, entre ellas la DM y la HA, sin embargo no existen resultados consistentes al respecto, de ahí la importancia de la presente investigación.⁵

III. Marco teórico

III.1 Envejecimiento

El envejecimiento lo definimos como un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debido a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado. Es importante resaltar que el envejecimiento es un proceso multifactorial que involucra mecanismos biológicos, psicológicos y sociales, de ahí que su aparición y evolución sea individualizada.⁴

Esta definición se apoya en el enfoque teórico de alostasis que establece que el organismo responde de manera activa ante amenazas o retos estresantes con el fin de mantener la homeostasis por medio de un proceso adaptativo conocido como “alostasis”, sin embargo este mecanismo de respuesta adaptativa puede representar un costo biológico si el estímulo estresante se presenta en forma repetida, y hace que el esfuerzo por la adaptación se torne excesivo, lo que propicia la carga alostática, haciendo menos eficiente el proceso y favoreciendo la aparición de padecimientos infecciosos y crónico-degenerativos.^{1,4,5}

Concorde al ciclo vital humano se ha establecido que el envejecimiento se inicia después de alcanzar la madurez biológica, psicológica y social, y no desde la concepción del nacimiento. Asimismo, después de la niñez, durante la etapa adulta ocurre un proceso de consolidación psicobiológica que empieza a declinar en términos generales a partir de la quinta década de la vida (aproximadamente a los 45 años), de ahí que se acepte que a partir de esa etapa se inicia el proceso de envejecimiento o senescencia.⁴

Por otro lado, se ha propuesto clasificar a los ancianos tomando como criterio la edad y subdividirlos en grupos, siendo una de las clasificaciones más aceptadas en el ámbito gerontológico la que subdivide a los viejos en : (i) viejos-jóvenes de 60 a 74 años; (ii) viejos-viejos de 75-89 años y (iii) viejos-longevos de 90 y más años.⁴

Diversas son las teorías biológicas sobre el envejecimiento humano, sin embargo ninguna de ellas por si sola es capaz de esclarecer un fenómeno tan complejo. Por tal motivo se debe considerar que las teorías propuestas no son mutuamente excluyentes sino complementarias.⁴

Entre las teorías biológicas del envejecimiento más aceptadas sobresalen las siguientes: (i) teoría de la mutación somática; (ii) teoría del error catastrófico; (iii) teoría de la modificación de proteínas; (iv) teoría de los radicales libres; (v) teoría de la longevidad genética; (vi) teoría neuroendocrina; (vii) teoría inmunológica; (viii) teoría del envejecimiento celular y (ix) teoría de la muerte celular programada.⁴

Ahora bien, desde la Encuesta Nacional de Fecundidad y Salud (ENFES) de 1987 se informaba que las enfermedades crónicas más frecuentes en la vejez eran la hipertensión arterial y la diabetes, seguidas por cardiopatías, neuropatías y neoplasias. A su vez, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2006 sobre las personas de 65 años en adelante, indican que el padecimiento crónico más frecuente en ambos sexos es la hipertensión (35.6%), seguido por diabetes (17.5%) y en tercer lugar se encuentran las enfermedades del corazón (10.0%) en afecciones de infarto, angina de pecho e insuficiencia cardiaca.²

III.2 Enfermedades no transmisibles

Las enfermedades no transmisibles (ENT), son aquellas que se adquieren por medio de estilos de vida inapropiados, como son la falta de actividad física, el consumo de tabaco, una dieta rica en carbohidratos y escasa en vitamina, minerales y otros micro-nutrientes, han propiciado que las personas sin importar su condición social o económica, presenten cambios fisiológicos, aunque siempre hay que considerar que existen factores genéticos de naturaleza hereditaria que concierne a estas condiciones.³

La diferencia entre una condición crónica y una infecto-contagiosa se fundamenta sobre el hecho de que las enfermedades degenerativas crónicas no son transmitidas mediante el contacto personal.^{4,6}

Las ENT tienen las siguientes características:

- Comúnmente estas enfermedades toman un período de tiempo prolongado para que se desarrollen.
- Estas enfermedades ocasionan una destrucción progresiva de los tejidos.
- Interfieren con la capacidad del cuerpo para funcionar de forma óptima.
- Algunas enfermedades degenerativas crónicas pueden prevenirse; como por ejemplo la Diabetes Mellitus.⁷

III.3 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y en la acción de la insulina.⁸⁻¹⁰

La hiperglicemia crónica se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos especialmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.⁸

La diabetes es un padecimiento conocido desde hace siglos; sin embargo, a fin del milenio el conocimiento de su etiología, historia natural y epidemiología es aún incompleto. Por tal razón, en 1996 y 1997 la American Diabetes Association propuso algunos cambios en la clasificación del National Diabetes Data Group-(NDDG)- OMS, la cual se encuentra vigente actualmente.^{3,8-10} Se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de individuos que tienen glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes (también tienen mayor riesgo cardiovascular):

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diabetes Mellitus tipo 2

Otros tipos específicos de Diabetes

- Diabetes Gestacional
- Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada

Diabetes Mellitus tipo 1:

Es causada por la destrucción de las células beta pancreáticas, a menudo de tipo inmunitario, que origina la pérdida de la secreción de insulina y posteriormente deficiencia insulínica absoluta. También comprende los casos en que se desconocen las causas de la destrucción de las células beta. Representa entre el 5 y 10% de los casos de síndrome diabético.⁸

Diabetes Mellitus tipo 2:

Es producida por una combinación de factores genéticos cuyas consecuencias son la resistencia insulínica y la deficiencia de insulina. No se conocen con exactitud los genes específicos, pero algunos de los factores de riesgo asociados pueden ser la edad avanzada, consumo excesivo de calorías, sobrepeso, adiposidad central, vida sedentaria y bajo o alto peso al nacer. Corresponde entre el 90 y 95% de los casos de síndrome diabético.⁸

Otros tipos específicos de diabetes:

Comprenden defectos genéticos conocidos que alteran el funcionamiento de las células beta o la acción insulínica, los trastornos del páncreas exocrino, endocrinopatías, cambios pancreáticos, medicamentos o químicos y enfermedades y situaciones en que la frecuencia de la diabetes se eleva en grado considerable, pero que aún no se ha establecido una causa precisa. Representa entre el 1 y 2% de los casos de síndrome diabético.⁸

Diabetes gestacional:

Se caracteriza por hiperglicemia, que aparece en el curso del embarazo. Se asocia a mayor riesgo en el embarazo y parto y de desarrollar diabetes clínica (60% después de 15 años). La diabetes gestacional puede desaparecer al término del embarazo o persistir como intolerancia a la glucosa o diabetes clínica. Ocurre en 3 a 5% de los embarazos.⁸

Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayuno alterada:

La Intolerancia a la glucosa se caracteriza por una respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral. Este estado se asocia a mayor prevalencia de patología cardiovascular y a riesgo de desarrollar diabetes clínica (5-15% por año).⁸

Glicemia de ayuno alterada.

Se caracteriza por el hallazgo de una glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dl. Su identificación sugiere el realizar una prueba de sobrecarga de glucosa oral, para la clasificación definitiva.⁸

III.4 Hipertensión arterial

La Hipertensión arterial (HA) se define como el padecimiento multifactorial caracterizado por un aumento sostenido de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas (Cuadro III.4.1):

- En ausencia de enfermedad cardiovascular renal o diabetes >140/90 mmHg.
- En caso de presentar enfermedad cardiovascular renal o diabetes >130/80 mmHg.
- Y en caso de tener proteinuria mayor de 1.0 g e insuficiencia renal >125/75 mmHg.

Cuadro III.4.1 Clasificación de la Hipertensión Arterial

Categoría	Sistólica mmHg	Diastólica mmHg
Optima	< 120	< 80
Presión arterial normal	120 a 129	80 a 84
Presión arterial fronteriza	130 a 139	85 a 89
Hipertensión 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensión 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensión 3	≥ 180	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	<90

Tomado de: NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.²²

Debido a su etiología la HA puede ser clasificada de la siguiente manera:

✓ Primaria o Esencial: Se presenta en la mayor parte de los casos, no hay una causa orgánica identificable; entre otros mecanismos participan la herencia, alteraciones en el sistema nervioso simpático, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, las resistencias arteriolas periféricas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la sensibilidad al sodio y la resistencia a la insulina.

✓ Secundaria: Se identifica una causa orgánica, que puede ser:

Renal: glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales.

Vascular: Coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta, renovascular, trombosis de la vena renal, arteritis.

Endocrina: Enfermedades de la tiroides o de la paratiroides, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma.

Del Sistema Nervioso Central: Tumores, encefalitis, apnea del sueño.

Físicas: Quemaduras.

Inducidas por medicamentos: Esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos.

Inducidas por tóxicos: Cocaína, orozuz (Regaliz), plomo.

Inducidas por el embarazo: Incluye pre-eclampsia y eclampsia.

III.5 Alostasis

La respuesta del organismo para mantener un estado de equilibrio, frente a agentes estresores y enfermedades, es parte de lo que se denomina alostasis. (Cuadro III.5.1)^{1,11-15}

Cuadro III.5.1 Adaptaciones físicas y conductuales después de un cambio agudo ante un agente estresor.

Adaptación del comportamiento	Adaptación Fisiológica
Incremento, excitación y estado de alerta	Oxígeno y nutrientes directo al SNC y sitios estresados del cuerpo.
Incremento de cognición, vigilancia y atención enfocada	Altera tono vascular, presión sanguínea y frecuencia cardíaca
Euforia o Disforia	Detoxificación de productos tóxicos endógenos o exógenos
Supresión del apetito y la alimentación	Inhibición del crecimiento y sistemas reproductivos
Supresión del comportamiento reproductivo	Inhibición de digestión, estimulación de motilidad del colon
Contención de la respuesta estresora	Contención de la respuesta inflamatoria e inmune

En 1988 Sterling y luego en 2002 McEwen, desarrollan el concepto de alostasis. Con este término intentan reflejar de manera más eficaz las circunstancias medioambientales y los estímulos a los que se expone el individuo todos los días.¹¹

Dicho en otras palabras, es el nivel de actividad necesario en constante cambio, indispensable para la supervivencia. Los sistemas alostáticos nos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el sistema

cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario, con el objetivo de responder a un agente estresor. Ante un desafío se ponen en marcha dichos sistemas alostáticos que inician una respuesta de adaptación hasta lograr un nuevo punto de equilibrio.^{5, 11}

La alostasis es un concepto dinámico, es la necesidad a la que se ve forzado el organismo de cambiar los puntos de estabilidad con el fin de mantener una adaptación ante demandas constantemente variables. Es un proceso activo, que implica lograr un nuevo equilibrio.¹⁶

III.6 Carga Alostática

La carga alostática se refiere a los efectos de la activación prolongada continua o intermitente de los efectores involucrados en alostasis.⁵

En el caso del proceso de envejecimiento, existe una acumulación de la carga alostática debida al desgaste al que se ha visto expuesto a lo largo de la vida por la exposición a diferentes tipos de estresores y enfermedades.⁶ Al respecto, Bruce McEwen propone cuatro tipos de carga alostática Figura III.6.1)¹⁶:

- Respuesta prolongada: donde el individuo permanece en una situación de estrés, en la que no alcanza a recuperarse y tiene que afrontar una nueva situación.
- Situaciones repetidas: el individuo no logra adaptarse a factores estresores del mismo tipo que se repiten en el tiempo.
- Falta de adaptación: el individuo es incapaz de reprimir las respuestas alostáticas una vez finalizado el estrés.

- Respuesta inadecuada: cuando el sistema no responde adecuadamente al estímulo estresante y la actividad de otros sistemas aumenta.^{11,15}

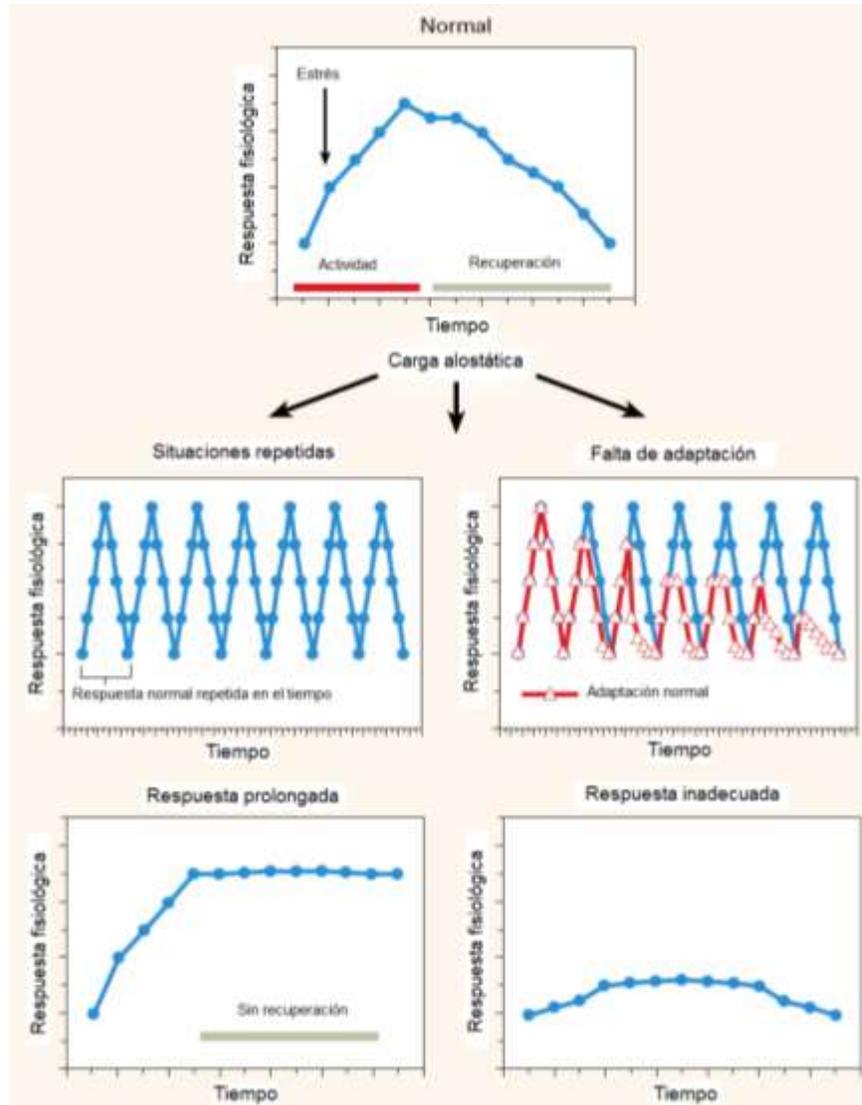


Fig. III.6.1 Gráficas de los cuatro tipos de carga alostática. Tomado de McEwen (2002)¹⁶

La activación crónica del sistema efector podría alterar la eficiencia del sistema homeostático. Por ejemplo, la estimulación nerviosa simpática crónica del sistema cardiovascular podría promover la hipertrofia cardiovascular, a su vez contribuyen a la hipertensión sistólica y el riesgo de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular. Por

otra parte, una respuesta suprarrenal inadecuada a un factor estresante puede exagerar la experiencia de la angustia, estos cambios pueden ser medidos a través de diversos marcadores biológicos para determinar la carga alostatica.¹⁷

III.7 Marcadores de carga alostática

Los mediadores biológicos para diferenciar la alostasis son los glucocorticoides, las catecolaminas, los aminoácidos excitatorios, las citocinas, el ácido γ -aminobutírico (GABA), el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), entre otros. Las respuestas fisiológicas, preparan al organismo para permitir la alostasis y conducirnos a la adaptación frente a situaciones de estrés.^{1,18}

Para medir la carga alostática se han asociado 10 marcadores bioquímicos y fisiológicos que en conjunto forman un constructo que permite medir dicha carga alostática: ^{1,11, 14}

- Presión arterial sistólica y diastólica. Que son Indicadores de actividad cardiovascular.^{1,11}
- Índice cintura-cadera. Indica los niveles más crónicos del metabolismo y la acumulación del tejido adiposo, probablemente influenciado por el incremento en la actividad de los glucocorticoides.^{1,11}
- Lipoproteína de alta densidad (HDL) y colesterol total. Marcadores cuyos niveles se sabe pueden influir en el desarrollo de aterosclerosis.^{1,11}
- Hemoglobina glicosilada. Medida integral de varios meses del funcionamiento del metabolismo de la glucosa.^{1,11}

- Dehidroepiandrosterona (DHEA) y el cortisol. Marcadores funcionales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales como parámetros de la actividad del sistema nervioso simpático.^{1,11}

III.8 Alostasis, y diabetes mellitus

El estrés continuo es causante de una desestabilización de la homeostasis lo que trae como consecuencia que se genere alostasis y carga alostática. Los sistemas alostáticos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario.^{1, 11, 19, 20}

La primera respuesta que se produce frente a un agente estresor, es el eje HHA que conlleva un aumento del cortisol que a corto plazo genera una respuesta metabólica, aumentado la gluconeogénesis y la resistencia insulínica, elevación de la presión arterial y la preparación del sistema inmunitario para contrarrestar un posible agente patógeno.^{1, 11, 20}

Otra respuesta se da cuando se presenta una descarga adrenérgica, actuando sobre el aparato cardiovascular y sistema metabólico, produciendo un aumento de la glucemia, alteración de la coagulación, entre otros, lo que conlleva a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y de Diabetes mellitus.^{11,20}

Aunado a esto cuando se presenta un desequilibrio de hormonas que controlan el apetito, como leptina, grelina, entre otras, podría favorecer la ganancia de peso, con aumento de insulina e insulino resistencia, lo que puede contribuir a elevar el riesgo de desarrollar Diabetes mellitus.^{11, 20}

Por otro lado, diversos autores señalan que el organismo responde con diferentes sistemas de defensa frente a una agresión contrarrestándola,

pero, cuando se presenta de manera sostenida a través del tiempo, esos mecanismos ceden y producen un aumento en la carga alostática, que impacta en los diferentes sistemas anteriormente mencionados, por lo cual se plantea a la carga alostática como un agente desencadenante de algunas enfermedades tales como la DM y la HA.^{1, 11}

III.9 Alostasis e Hipertensión arterial

Es sobradamente conocido que con el transcurso de los años las cifras de presión arterial se van elevando. Sin embargo se mantiene la teoría de que las cifras elevadas de presión arterial en el anciano son mecanismos compensadores, para mantener un adecuado aporte de sangre a los órganos vitales, especialmente al cerebro y corazón.^{22,29}

Para el corazón, se ha observado un rol bifásico paradójico de los mediadores alostáticos. Esto se debe a que levantarse de la cama por la mañana requiere un aumento en la presión arterial y un reasignación de flujo de sangre a la cabeza, para que podamos hacer frente sin desmayo.^{1,29}

La presión arterial sube y baja durante el día a medida que cambian las exigencias físicas y emocionales, proporcionando un flujo sanguíneo adecuado como sea necesario.¹

Sin embargo, la presión arterial elevada repetidamente promueve la generación de las placas ateroscleróticas, particularmente cuando se combina con un suministro de colesterol/lípidos y radicales libres de oxígeno que dañan la pared de la arteria coronaria.¹

III.10 Revisión sistemática

A continuación se presentan algunos estudios asociados a los marcadores de carga alostática.

Cuadro III.10.1 Estudios referentes a los marcadores de carga alostática

Autores – año	Universo de estudio	Objetivo	Biomarcadores de AL	Hallazgo
Crimmins et al. (2003) ⁴²	18000 personas mayores de 20 años.	Analizar la variación en la carga alostática por edad.	Cortisol, DHEA-S, HbA1c, HDL, HDL/TC, TAS, TAD, PEF, Ho, IMC	La carga alostática es notablemente constante en las edades más avanzadas después de aumentar de forma pronunciada en los años de 20 a 60 años, esto representa la selectividad de mortalidad de la población por el estado fisiológico.
Crimmins et al. (2007) ⁴³	273 personas Edad: 35 – 88	Evaluar la combinación de cuatro factores fisiológicos para determinar las estimaciones de estrés	Glucocorticoides (cortisol), catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), y sulfato de dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S). Por el contrario, la presión arterial (PA), HDL sérico y el colesterol total, hemoglobina glucosilada (HbA1c), y cintura / cadera.	Estimaciones compuestas de carga de estrés fueron más altos en las mujeres de Samoa que los hombres. Asociaciones con la edad tiende a ser baja y negativa en los hombres, pero positivo en las mujeres, lo que parece reflejar las circunstancias culturales y la historia de la población. Puntuaciones de carga El estrés también fueron mayores entre las personas con diabetes que los que no, tanto en hombres como en mujeres
Mattei et al. (2010) ⁴⁴	1116 Puertorriqueños (45-75)	Determinar la asociación de AL a seis enfermedades crónicas (obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedades	DHEA-S, hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva, colesterol total, triglicéridos y glucosa. Presión arterial, altura, peso, CC	Los adultos mayores puertorriqueños experimentan desregulación fisiológica que se asocia con mayor probabilidad de condiciones crónicas. La carga

		cardiovasculares, artritis y cáncer)		alostática se asocia con la mayoría de las condiciones, lo que sugiere que esta medida acumulativa puede ser un mejor predictor de la enfermedad.
Karlamangla et al. (2002) ⁴⁵	4000 hombres y mujeres de 70-79 años	Construir una puntuación de la carga alostática y examinar su asociación con el futuro declive funcional.	Cortisol, DHEA-S, Presión arterial HbA1c, HDL, HDL/TC, TAS, TAD, ICC	La desregulación fisiológica como la carga alostática es un predictor independiente de la disminución funcional de los hombres y mujeres de edad avanzada.
Seplaki C (2005) ⁴⁶	1713 taiwaneses de 50 – 70 años	Comparar las medidas de la carga alostática sobre la salud.	Cortisol, norepinefrina, epinefrina y dopamina. HDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada, DHEA-S e IL-6.	A medida que aumenta los marcadores de la carga alostática pueden dar una predicción más fuerte para la disminución de la salud.
Seeman et al. (2001) ⁴⁷	1189 hombres y mujeres de 7 – 79 años	Evaluar el uso de un indicador sintético de AL para predecir el estado de salud en hombres y mujeres después de 7 años.	Cort, DHEA-S, E, NE, HbA1c, HDL, HDL/TC, TAS,TAD, ICC	El puntaje más alto de carga alostática basal se asocia con un aumento significativo del riesgo de mortalidad de 7 años, así como la disminución en el funcionamiento cognitivo y físico; asimismo hay un asociación con eventos cardiovasculares.los hallazgos apoyan que la AL es una medida de la carga biológica acumulada.
Grunewald et al. (2006) ⁴⁸	1189 hombres y mujeres de 70 – 79 años.	Evaluar los biomarcadores de sistemas biológicos para	Epinefrina norepinefrina, cortisol y dehidroepiandrosterona, PCR, fibrinógeno, IL6, albúmina,	La combinación de biomarcadores es predictiva para la mortalidad en poblaciones de edad avanzada.

		predecir prospectivamente la discapacidad, mortalidad y los resultado de mortalidad en la población de adultos mayores	presión arterial sistólica y diastólica, HDL, Colesterol total y HbA1c.	
Karlamangla et al. (2006) ⁴⁹	4000 hombres y mujeres de 70 – 79 años.	Estudiar la asociación entre la carga alostática durante un periodo y la mortalidad de 2.5 años a 4.5 años en los adultos mayores.	ICC, presión sistólica, presión diastólica, cortisol, norepinefrina, epinefrina, DHEA-S, HbA1c, colesterol total, HDL.	Los participantes cuya carga alostática aumento tuvieron mayor riesgo de mortalidad que en aquellos que disminuyo su carga alostática.
Seeman et al. (1997) ⁵⁰	980 personas mayores de 60 años.	Examinar los riesgos para el declive de enfermedades cardiovasculares las cuales se asocian a la carga alostática.	Cortisol, DHEA-S, E, NE, HbA1c, HDL, HDL/TC, TAS, TAD, ICC	Los puntajes más altos en la carga alostática se asociaron con el decremento del funcionamiento cognitivo y físico, así como aun mayor riesgo de la incidencia de enfermedades cardiovasculares, independientemente de los factores de riesgo sociodemográficos y del estado de salud.

Abreviaturas de biomarcadores: Alb: Albumina IMC: Índice de masa corporal, Cort: Cortisol, Creat: creatinina, PCR: proteína-c-reactiva, DA: dopamina, DHEA-S dehidroepiandrosterona-sulfato, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, E: epinefrina, Gluc: glucosa, HbA1c: hemoglobina glicosilada, HDL: lipoproteína de alta densidad, HDL/TC: cociente HDL/colesterol total, IL-6: Interleucina-6, LDL: lipoproteína de baja densidad, TC: colesterol total, Trig: triglicéridos, ICC: índice cintura cadera, Wt: peso, %grasa.

IV. Planteamiento del problema

La carga alostática (CA) ha sido vinculada con la fisiopatología de diversas enfermedades no transmisibles, tales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide y algunos tipos de cáncer, así como en el proceso de envejecimiento *per se*. Por tal motivo, se ha propuesto que el adoptar un estilo de vida saludable podría prevenir o controlar la CA durante la vejez.¹

En este sentido, los cambios en el estilo de vida de la población han contribuido en la incidencia de las enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.³ Es así como la DM y la HA en la actualidad se consideran como un problema de salud pública en México al igual que en otros países.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT-2012) nos muestra que la prevalencia más alta de diabetes mellitus tipo 2 se observa en los grupos de mayores de 60 años con una tasa de más del 20%. En este sentido, las tasas más altas de DM2 se observan en el grupo de hombres de 60-69 años (24.1%) y mujeres de 70-79 años (27.4%), siendo el Distrito Federal una de las entidades en donde se presenta la mayor prevalencia. Asimismo, se detectó que solo el 24.5% tiene un control adecuado, de ahí que tres de cada cuatro diabéticos requiere mayor control. Asimismo, en la ENSANUT 2012 se reporta que más del 50% de mayores de 60 años presenta hipertensión arterial, de los cuales alrededor de un tercio desconocía su diagnóstico. Respecto a la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en la vejez, nuestro grupo de investigación detectó una prevalencia del 47% con un sub-diagnóstico superior al 50%.^{2,3}

Por otro lado, la implicación de la variación en los mediadores fisiológicos de la carga alostática en diversas patologías, no ha sido demostrada; entre ellas se encuentran la DM y la HA.

Los mediadores fisiológicos tales como la adrenalina de la medula suprarrenal, los glucocorticoides de la corteza suprarrenal y las citocinas de las células del sistema inmune actúan sobre los receptores en varios tejidos y órganos para producir los efectos adaptativos a corto plazo pero que pueden ser perjudiciales si no se apagan cuando ya no son necesarios y sus efectos sobre las células blanco se prolongan, llevando a otras consecuencias que pueden incluir la desensibilización del receptor y daño de tejido.¹¹

De ahí que durante el proceso de envejecimiento este costo a la adaptación es alto, lo cual incrementa el riesgo para presentar enfermedades crónicas no transmisibles en la vejez, tales como la DM e HA, por lo que conocer la influencia de la carga alostática como factor de riesgo de dichas enfermedades, permitiría implementar programas preventivos.^{4, 7}

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación de los marcadores de la carga alostática como factores de riesgo de diabetes mellitus e hipertensión arterial en adultos mayores?

V. Hipótesis

Considerando los estudios sobre la influencia de la carga alostatica para la presencia de enfermedades crónico-degenerativas en la vejez, suponemos que los principales factores de riesgo relativos a los marcadores de carga alostática para la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial en adultos mayores, son los niveles bajos de DHEA y la concentración sanguínea alta de cortisol.

VI. Objetivo

Determinar la relación de algunos indicadores de la carga alostática como factores de riesgo para presencia de diabetes mellitus o hipertensión arterial en adultos mayores.

VI.1 Objetivos específicos

- Estandarizar el método de determinación de cortisol y dehidroepiandrosterona en plasma por el método HPLC/UV.
- Evaluar los siguientes marcadores de carga alostática.
 - Glucosa, colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), Albumina, Creatinina, proteína C reactiva (PCR) y hemoglobina glicosilada (HbA1c).
 - Índice de masa corporal e índice de cintura cadera
 - Tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD).
 - Niveles séricos de Cortisol y Dehidroepiandrosterona (DHEA).

VII. Material y método

VII.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, prolectivo, transversal y comparativo.

VII.2 Universo de estudio

El estudio se realizó en una población de 70 adultos mayores, bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

VII.2.1 Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 60 años
- Sin distinción de sexo
- Sin enfermedades terminales
- Participaron pacientes sanos, con diabetes mellitus o Hipertensión arterial.

VII.2.2 Criterios de exclusión

- Sujetos que no deseen participar en la investigación
- Adultos mayores con ambas patologías

VII.2.3 Consideraciones éticas

Los individuos que aceptaron participar en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado (*ver anexo 1*).

VII.3 Variables

VII.3.1 Clasificación

VII.3.1.1 Variable independiente

Carga alostática medida a través de:

- Valores glucosa, HbA1c, triglicéridos, HDL, colesterol, PCR, LDL, albumina y creatinina.
- IMC e ICC.
- Valores de TAS y TAD.
- Valores de cortisol y DHEA.

VII.3.1.2 Variable dependiente

- Diagnóstico médico
 - Pacientes sanos
 - Pacientes con Hipertensión arterial
 - Pacientes con Diabetes mellitus

VII.3.2 Operacionalización de variables

VII.3.2.1 Independiente: Carga alostática

Variables	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Carga alostática	Los efectos de la activación prolongada continua o intermitente de los efectores involucrados en alostásis	Cuantitativa continua	Cortisol (µg/dL) DHEA (ng/dL) Triglicéridos (mg/dL) Colesterol (mg/dL) HDL (mg/dL) LDL (mg/dL) Albumina (mg/dL) Creatinina (mg/dL) Glucosa (mg/dL) HbA1c (g/dL) PCR (mg/L) IMC ICC TAS (mm Hg) TAD (mm Hg)

VII.3.2.1 Dependientes: Diabetes mellitus

Variables	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Diagnóstico médico	Parte de la medicina que tiene por objetivo identificar una enfermedad basándose en los síntomas que presenta el paciente, el historial clínico y los exámenes complementarios.	Cualitativa nominal	Pacientes sanos Pacientes diabéticos Pacientes hipertensos

VII.4 Técnicas

Se llevaron a cabo mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas:

VII.4.1 Medidas antropométricas

Para determinar el peso, las personas se pesaron con la menor cantidad de ropa, (con una bata clínica) en una báscula calibrada. En el caso de la estatura, los pacientes se colocaron con los talones juntos, glúteos, hombros y cabeza en contacto con el estadiómetro, y los ojos mirando al frente y el plano de Frankfort paralelo al suelo. El índice de masa corporal se obtuvo a través de la razón peso dividido entre la estatura al cuadrado (kg/m^2).

Para obtener el perímetro de la cintura se realizaron las medidas a nivel de la cicatriz umbilical y el perímetro de la cadera se determinaron midiendo la parte más prominente de los glúteos, en ambos casos se utilizaron una cinta métrica de asbesto sin hacer ninguna presión sobre el cuerpo. El índice cintura-cadera se obtuvo al dividir el valor obtenido del perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera.

VII.4.2 Tensión arterial

La tensión arterial se tomó siguiendo el método establecido en el apéndice B de la NOM-030-SSA2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.

Se determinó con el paciente sentado con un buen soporte para la espalda, con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón. Se utilizó un esfigmomanómetro mercurial, el observador se situó de manera que pueda ver el menisco de la columna de mercurio. Se colocó el brazalete situando el mango sobre la arteria humeral y mientras se palpa la arteria humeral, se infló rápidamente el mango hasta que el pulso desapareció a fin de determinar por palpación la TAS, se desinfló nuevamente el mango y se

colocó la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humoral, se inflaron rápidamente el mango 30 ó 40mm Hg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica, se desinflaron a una velocidad de 2 mm Hg/seg. La aparición del primer ruido de Korotkoff marcó el nivel de la TAS y el quinto la TAD.

VII.4.4 Mediciones bioquímicas

Colección de muestras sanguíneas

Previo consentimiento informado, se tomaron muestras sanguíneas por venopunción entre 7-9 am con un ayuno de 8 horas, en tubos con vacío (Vacutainer, Beckton-Dickinson), sin anticoagulante para la determinación de química sanguínea de los elementos glucosa, triglicéridos, colesterol, albumina, creatinina, LDL, HDL y PCR. Con heparina sódica se cuantificaron, cortisol y DHEA. Con EDTA potásico la HbA1c

Parámetros bioquímicos

Se centrifugaron las muestras coaguladas a 3500 rpm durante 10 min y se realizó la separación del suero.

Glucosa

Se empleó el estuche comercial para la determinación de glucosa (método de la glucosa-oxidasa, Randox GL 2614). La glucosa se determinó colorimétricamente después de una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. Tanto la muestra como el patrón se mezclan e incuban durante 10 min. A 15-25°C y se leyó la absorbancia a 500nm frente al blanco de reactivo.

Colesterol

Se empleó el estuche comercial para la determinación de colesterol (método enzimático de punto final) CHOD-PAP (Randox Laboratories Ltd; UK, CH 201). El colesterol se determinó colorimétricamente después de hidrólisis enzimática y oxidación. El blanco, patrón y muestra se agitó e incubó con el reactivo de color 10 min. de 20 a 25°C o 5 min a 37°C, y se midió la absorbancia a 546 nm antes de 60min.

Triglicéridos

Se empleó el estuche comercial para la determinación de triglicéridos Randox GPO-PAP (Randox Laboratories Ltd, UK, TR212): Los triglicéridos se determinaron tras la hidrólisis enzimática con lipasas. El blanco, patrón y muestra se agitaron e incubaron con el reactivo de color de 10 a 15 min. a 20-25°C o 5 min. a 37°C, y se midió la absorbancia a 500 nm antes de 60min.

HDL-Colesterol

Se empleó el reactivo precipitante-colesterol catálogo Ch204 (paquete suplementario para colesterol CHOD-PAP) (Randox Laboratories Ltd, UK). La determinación se fundamenta en que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), muy baja densidad (VLDL) y las fracciones de quilomicrones se precipitan cuantitativamente al añadir ácido fosfotúngstico en presencia de Mg^{2+} , se tomó el sobrenadante y de éste se determinó la fracción de HDL posteriormente por el método enzimático de punto final para colesterol total.

Urea

Se empleó el estuche comercial para la determinación de urea (Randox Laboratories Ltd, UK UR107). El método utilizado es ureasa-Berthelot modificado. Los iones amonio producidos por acción enzimática reaccionan con salicilato e hipoclorito sódico para formar un complejo verde que se leyó a 600nm. Las muestras y el patrón se mezclaron con ureasa por 5 min. A

25°C y posteriormente con hipoclorito sódico, se leyó contra el blanco de reactivo tras incubarlo 10 min.

Ácido úrico

Se empleó el estuche comercial para la determinación de ácido úrico. El método enzimático colorimétrico (Randox Laboratories Ltd, UK, UA 230). El ácido úrico se convierte, catalizado por uricasa en alantoína y peróxido de hidrógeno, el cual a su vez reacciona con el reactivo de color para producir un compuesto de quinoneimina rojo violeta que se leyó a 520 nm. La muestra y el patrón se mezclaron e incubaron con el reactivo de color durante 15 min. A 25°C y se midió la absorbancia frente al blanco de reactivo.

Creatinina

Se empleó el estuche comercial para la determinación de creatinina método colorimétrico (Randox Laboratories Ltd, UK, CR510). La creatinina en solución alcalina reacciona con ácido pícrico para formar un complejo coloreado, en cantidad proporcional a la concentración de creatinina. Las muestras y el patrón se mezclaron con el reactivo de color y se leyó la absorbancia A_1 al cabo de 30 segundos y exactamente después de 2 min. Se leyó la absorbancia A_2 , se obtuvo la diferencia y se calculó comparándolo con el estándar.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La HbA1c se determinó a través de la técnica de aglutinación en látex, compitiendo la glucohemoglobina con anticuerpos monoclonales HbA1c.

Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR se determinó a través de una reacción de una sustancia buffer con un anti-PCR recubierto de látex, la formación de este complejo, resultó en un aumento en la turbidez, el grado de éste fue medido a través de la luz absorbida a 570nm. Todos los reactivos que se utilizaron en las

determinaciones bioquímicas fueron obtenidos de Randox Laboratories, Ltd. (Crumlin, Co, Antrim, UK).

DHEA Y CORTISOL

Se centrifugaron las muestras sin coagular a 3500 rpm durante 7 min y se realizó la separación del plasma heparinizado.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

Para evaluar la concentración de DHEA se llevó a cabo la preparación de muestras con 100 μ L de plasma heparinizado por extracción Líquido-Líquido (6:4 v:v (CH₃CH₂)₂O:CH₂Cl₂ 600 μ L), el eluato obtenido se evaporó en baño de agua a 45 °C, 5-10 min, se reconstituyó con 200 μ L de una mezcla 60:40 MeOH:H₂O y finalmente se inyectaron 20 μ L en una fase móvil 40:60 AcN:H₂O con una velocidad de flujo de 1 mL/min en un equipo CLAR con detección UV a 206 nm, columna C18, 150 X 4.6 mm, 5 μ m.

Cortisol

Para evaluar la concentración de cortisol se llevó a cabo la preparación de las muestras con 1 mL de plasma heparinizado más 100 μ L de una solución 0.1M de hidróxido de sodio. por extracción Líquido-Líquido (6:4 v:v (CH₃CH₂)₂O:CH₂Cl₂ 6 mL), el eluato obtenido se evaporó en baño de agua a 45 °C, 5-10 min, se reconstituyó con 200 μ L de una mezcla 30:70 MeOH:H₂O y finalmente se inyectaron 20 μ L en una fase móvil 30:70 AcN:H₂O con una velocidad de flujo de 1.5 mL/min en un equipo CLAR con detección UV a 239nm, columna C18, 150 X 4.6 mm, 5 μ m.

En el presente estudio se realizaron evaluaciones del sistema inmune (PCR), procesos metabólicos (glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL, HbA1c, IMC, ICC), sistema cardiovascular (TAS y TAD) y sistema nervioso (DHEA y

Cortisol), para poder clasificar la AL se evaluaron los puntos de cohorte altos como 1 excepto para HDL Y DHEA donde se utilizó los valores bajos como 1, se obtuvo una sumatoria y se empleó la prueba de cuartiles.

VII.5 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados a través del programa estadístico SPSSV.15, se calcularon medidas descriptivas (porcentajes y promedios), y como pruebas de comparación, ANOVA como Post hoc Dunnett, además se realizó la prueba de razón de momios (RM) para cálculo de riesgos con un intervalo de confianza (IC) al 95%.

VIII. Resultados

Se realizó la estandarización de los métodos analíticos para la cuantificación de cortisol y DHEA por CLAR/UV.

El método analítico validado para DHEA presentó un rango lineal de 0.1 a 12ng/mL para DHEA ($r=0.9940$), $LD=0.03\text{ng/mL}$ y un $LC=0.1\text{ng/mL}$ se lograron determinar muestras de DHEA = 0.3 – 0.6ng/mL.

En cuanto al método analítico del cortisol, presentó un rango lineal de 1 a 100 $\mu\text{g/dL}$ para Cortisol ($r=0.9870$), $LD=0.5\mu\text{g/dL}$ y un $LC=1.0\mu\text{g/dL}$ se lograron determinar muestras de cortisol = 1 – 100 $\mu\text{g/dL}$.

Los datos de los parámetros bioquímicos y clínicos por grupo de estudio se presentan en el cuadro VIII.1 y 2

Los valores de la proteína C reactiva y del índice de masa corporal no mostraron diferencias estadísticamente significativa por grupo ($p>0.05$) (Cuadros VIII.3 y VIII.4)

Se observaron niveles séricos significativamente más bajos de DHEA en los grupos de diabéticos e hipertensos respecto a los sanos ($p<0.05$). Asimismo, se encontró una concentración sanguínea significativamente más alta en el grupo de diabéticos en comparación con los hipertensos y los sanos ($p<0.05$) (Cuadro VIII.5).

Por otro lado, con la finalidad de conocer la intensidad de carga alostática se agruparon todos los marcadores y se encontró que un 33% de los adultos mayores diabéticos tienen carga alostática alta con respecto al 14% de los hipertensos y los sanos que no la presentan, cuya diferencia fue estadísticamente significativa (Figura VIII.1).

Respecto a la relación de los parámetros bioquímicos relativos a la carga alostática como factores de riesgo se encontró una RM de 3.5 (IC_{95%} 1.042 – 12.058, $p < 0.05$) para los niveles séricos de cortisol altos (≥ 14 ($\mu\text{g/dL}$), aunada a una RM de 4.2 (IC_{95%} 1.07 – 18.17, $p < 0.05$) para la concentración sanguínea baja de DHEA (≤ 8 (ng/dL) en el grupo de diabéticos (cuadro VIII.6)..

Por otra parte, en el grupo de hipertensos se encontró una RM de 3.3 (IC_{95%} 0.93 – 11.63, $p = 0.06$) para los niveles séricos de cortisol altos (≥ 14 ($\mu\text{g/dL}$), así como una RM de 4.3 (IC_{95%} 1.050 – 19.20, $p < 0.05$) para la concentración sanguínea baja de DHEA (≤ 8 (ng/dL) (cuadro VIII.7).

Cuadro VIII.1 Marcadores bioquímicos por grupo de estudio

Variable	Sanos (n=25)	DM (n=24)	HA (n=21)
Glucosa (mg/dL)	105 ± 6	176 ± 60*	106 ± 9
Colesterol (mg/dL)	211 ± 55	225 ± 47	208 ± 30
Triglicéridos (mg/dL)	140 ± 59	178 ± 100	157 ± 61
HDL (mg/dL)	53 ± 13	61 ± 14	54 ± 14
LDL (mg/dL)	131 ± 46	128 ± 41	122 ± 24
Creatinina (mg/dL)	0.74 ± 0.16	0.77 ± 0.19	0.75 ± 0.11
Albúmina (mg/dL)	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.2
HbA1c (%)	5.63 ± 0.57	7.83 ± 1.81*	5.77 ± 0.82

*Prueba ANOVA, Post hoc Dunnett, $p < 0.05$, HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad) HbA1c (Hemoglobina glucosilada), DM (diabetes mellitus), HA (Hipertensión arterial).

Cuadro VIII.2 Presión arterial promedio por grupo de estudio

Variable	Sanos (n=25)	DM (n=24)	HA (n=21)
TAS (mmHg)	125 ± 15	121 ± 10	148 ± 15*
TAD (mmHg)	74 ± 8	75 ± 7	79 ± 9

*Prueba ANOVA, Post hoc Dunnett $p < 0.05$, TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), DM (diabetes mellitus), HA (Hipertensión arterial).

Cuadro VIII.3 Concentración de proteína C reactiva por grupo de estudio

Variable	Sanos (n=25)	DM (n=24)	HA (n=21)
PCR (mg/L)	0.48 ± 0.48	0.40 ± 0.31	0.51 ± 0.40

Prueba ANOVA, Post hoc Dunnett, $p > 0.05$ PCR (proteína C reactiva) DM (diabetes mellitus), HA (Hipertensión arterial).

Cuadro VIII.4 Mediciones antropométricas por grupo de estudio

Variable	Sanos (n=25)	DM (n=24)	HA (n=21)
IMC	28.7 ± 4.8	26.9 ± 2.8	30 ± 2.3
ICC	0.91 ± 0.06	0.93 ± 0.06	0.93 ± 0.05

Prueba ANOVA, Post hoc Dunnett, $p > 0.05$ IMC (índice de masa corporal), ICC (índice cintura cadera) DM (diabetes mellitus) y HA (Hipertensión arterial)

Cuadro VIII.5 Niveles séricos de cortisol y DHEA por grupo de estudio

Variable	Sanos (n=25)	DM (n=24)	HA (n=21)
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	11.38 \pm 4.08	16.16 \pm 7.48*	14.871 \pm 7.56
DHEA (ng/dL)	19.3 \pm 15.3	10.3 \pm 6.6*	16.40 \pm 16.19*

*Prueba ANOVA, post hoc Dunnett, $p < 0.05$, DM (diabetes mellitus) e HAS (Hipertensión arterial).

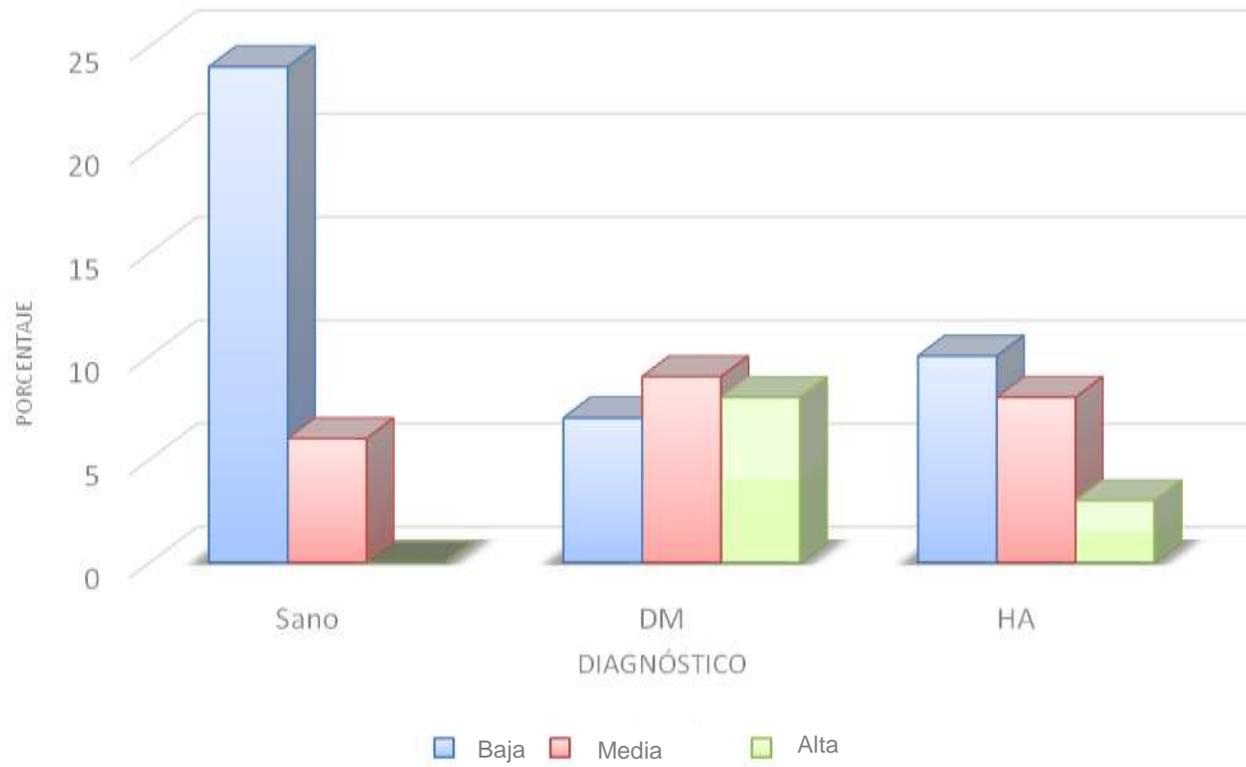


Fig. VIII.1 Intensidad de carga alostática por grupo de estudio

Cuadro VIII.6 Factores de riesgo asociados a Diabetes Mellitus en la población de estudio.

Factor de riesgo CA	RM	IC_{95%}	Valor de p*
Colesterol \geq 240 (mg/dL)	1.275	0.392 -4.143	0.686
Triglicéridos \geq 180 (mg/dL)	2.444	0.535 – 11.171	0.240
HDL \leq 45 (mg/dL)	0.304	0.070 – 1.324	0.102
LDL $>$ 160 (mg/dL)	1.316	0.332 – 5.207	0.695
IMC \geq 27.1	0.446	0.137 – 1.450	0.176
ICC \geq 0.80	-	-	-
TAS \geq 140 (mmHg)	.174	0.019 – 1.616	0.091
TAD \geq 90 (mmHg)	1.467	0.292 – 7.373	0.641
PCR $>$ 0.3 (mg/dL)	1.292	0.418 – 3.996	0.656
Albúmina $>$ 5.0 (mg/dL)	0.479	0.357 – 0.644	0.302
Creatinina $>$ 1.5 (mg/dL)	-	-	-
Cortisol \geq 14 (μg/dL)	3.5	1.042 – 12.058	0.039
DHEA \leq 8 (ng/dL)	4.2	1.07 – 18.17	0.046

*Prueba χ^2 HDL (lipoproteína de alta densidad), IMC (índice de masa corporal), ICC índice cintura cadera), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), HbA1c (Hemoglobina glucosilada), PCR (proteína C reactiva), RM (razón de momios), IC_{95%} (Intervalo de confianza al 95%)

Cuadro VIII.7 Factores de riesgo asociados a Hipertensión arterial en la población de estudio.

Factor de riesgo CA	RM	IC _{95%}	Valor de p*
Glucosa > 111 (mg/dL)	1.582	0.458-5.469	0.467
Colesterol ≥ 240 (mg/dL)	0.500	0.126-1.979	0.319
Triglicéridos ≥ 180 (mg/dL)	1.725	0.340 – 8.765	0.507
HDL ≤ 45 (mg/dL)	0.850	0.240 – 3.014	0.801
LDL > 160 (mg/dL)	0.250	0.27-2.316	0.194
IMC ≥ 27.1	21.667	2.508-187.160	0.001
ICC ≥ 0.80	-	-	-
TAD ≥ 90 (mmHg)	2.933	0.633 – 13.593	0.158
HbA1c ≥ 6.5 (%)	1.917	0.289 –12.719	0.495
PCR > 0.3 (mg/dL)	1.500	0.461 – 4.879	0.500
Albúmina > 5.0 (mg/dL)	-	-	-
Creatinina > 1.5 (mg/dL)	-	-	-
Cortisol ≥ 14 (µg/dL)	3.3	0-93 – 11.63	0.060
DHEA ≤ 8 (ng/dL)	4.3	1.050 -19.200	0.046

*Prueba χ^2 HDL (lipoproteína de alta densidad), IMC (índice de masa corporal), ICC índice cintura cadera), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), HbA1c (Hemoglobina glucosilada), PCR (proteína C reactiva), RM (razón de momios), IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

IX. Discusión

Nuestro país cursa por una transición demográfica y epidemiológica, por lo que el número de personas adultas mayores en la actualidad es superior a los 10 millones. Asimismo, la mayor longevidad ha propiciado un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas superando las tasas de las enfermedades infecciosas. En este sentido, la ENSANUT 2012 reportó que más del 50% de mayores de 50 años presenta hipertensión arterial, de los cuales alrededor de un tercio desconocía su diagnóstico, igualmente la diabetes mellitus se presenta en el 20% de los mayores de 60 años y es la primer causa de mortalidad.^{2,4}

Aunque la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles es significativamente más alta en las personas adultas mayores en comparación con el grupo de adultos jóvenes, es un error denominarlas como “enfermedades propias de la vejez”, ya que al asumir tal aseveración, estaríamos suponiendo que todos los adultos mayores tendrían alguna de estas enfermedades desconociendo al grupo de ancianos sanos.

En este contexto se han realizado múltiples estudios para determinar los factores para los diferentes tipos de envejecimiento (exitoso, usual y con fragilidad). Al respecto, se ha propuesto que la carga alostática constituye un conjunto de factores de riesgo para la presencia y complicaciones de enfermedades crónico-degenerativas.^{14,16}

La medición de la carga alostática permite valorar la reserva homeostática utilizada (desgastada) por el organismo a través de los intentos para adaptarse a las demandas diarias.^{1,11}

La habilidad para adaptarse satisfactoriamente a estos cambios fue referida por Sterling y Eyer como alostásis. Este concepto hace hincapié a la necesidad fisiológica que para sobrevivir un organismo debe variar

parámetros de su medio interno y combinarlas de manera adecuada a las demandas ambientales. Cuando las respuestas de adaptación a desafiar se encuentran crónicamente fuera de los rangos normales de operación, el desgaste de los sistemas de regulación producen y acumulan una carga alostática (CA).¹¹

Las mediciones de CA en el presente estudio incluyen indicadores clínicos y bioquímicos vinculados con la actividad metabólica, cardiovascular, inmune, y neuroadrenal, por lo que podrían ser de utilidad clínica con fines de diagnóstico y pronóstico, de ahí la importancia de evaluar la relación de dichos indicadores como posibles factores de riesgo para la diabetes mellitus y la hipertensión arterial en la vejez.^{1,11}

Algunos estudios longitudinales han demostrado que los marcadores de carga alostática, pueden ser de gran utilidad para el seguimiento de factores de riesgo relacionados a diferentes patologías. Debido a que en su análisis se involucran diferentes sistemas, de ahí su valor predictivo.^{1,11-20}

Diversos autores señalan que la dehidroepiandrosterona y el cortisol son dos de los productos esteroideos que se secretan en grandes cantidades por la corteza adrenal, el cortisol tiene actividad anti-inflamatoria, inmunosupresiva y está fuertemente involucrado en la adaptación al estrés y al control del metabolismo. La DHEA ha sido considerada como uno de los precursores principales de los estrógenos y andrógenos más potentes.⁵¹⁻⁵⁴

Por otro lado se ha demostrado que la DHEA disminuye con la edad, además se sabe que tiene un efecto antagonista sobre el cortisol y uno de los roles centrales es el mantenimiento de la homeostasis del cortisol, particularmente durante periodos prolongados de hiperactividad del cortisol.⁵¹⁻⁵⁴

En este sentido, se han demostrado que algunas enfermedades crónico no transmisibles como la DM, HA, obesidad, osteoporosis, defectos de memoria,

tienen una mayor incidencia en adultos mayores que cursan con hipercortisolismo y bajos niveles de DHEA.⁵¹⁻⁵⁴

Acorde a nuestros resultados, los niveles altos de cortisol (≥ 14 $\mu\text{g/dL}$), aunados a la concentración sanguínea baja de DHEA (≤ 8 ng/dL), constituyen factores de riesgo con significancia clínica para padecer DM, no obstante estos hallazgos deberán ser conformados en estudios longitudinales.

El marcador más significativo para presentar HA en este estudio resultó ser el IMC alto, al igual que la concentración baja de DHEA (≤ 8 ng/dL).

Los marcadores de CA medidos en la investigación están enfocados a los tejidos y órganos que muestran los efectos acumulativos a la exposición de diferentes agentes estresores relacionados con la fisiopatología de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.¹⁵

Cuando se presenta un agente estresor se genera una respuesta metabólica, aumentando la gluconeogénesis y la resistencia insulínica, lo cual se ve reflejado en un aumento en los niveles de glucosa y HbA1c, también se produce una elevación de la presión arterial (TAS) para contrarrestar.^{11, 20}

Otra respuesta se da cuando se presenta una descarga adrenérgica, actuando sobre el aparato cardiovascular y también metabólicos produciendo un aumento de la glucemia, lo que conlleva a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y de síndrome metabólico.¹³

Las consecuencias negativas a la salud de la alta presión sanguínea, particularmente la TAS ha sido identificada por décadas, incluyendo tasas altas de mortalidad, la aparición de enfermedad cardiovascular y la pérdida del funcionamiento físico y cognitivo.²¹

Los niveles de glucosa elevados y elevaciones más integradas del metabolismo de la glucosa como la HbA1c, también se ha relacionado con riesgo de DM¹³.

Para finalizar, se observó que los adultos mayores que han llevado un desgaste y por consecuencia una acumulación debido a diversas situaciones a las que se ha expuesto a lo largo de su vida, esta carga fisiológica puede ser medida, demostrando que la mayoría de la población presenta CA moderada, cuando se presenta en grado alto constituye un factor de riesgo para la presencia de una enfermedad crónica no transmisible, tales como la DM y la HA.^{1,11-20}

Es importante resaltar entre las limitaciones del estudio el tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal. Por tal motivo, para confirmar nuestros hallazgos será necesario llevar a cabo una investigación de tipo longitudinal en una muestra representativa.

X. Conclusiones

Hipótesis

Considerando los estudios sobre la influencia de la carga alostática para la presencia de enfermedades crónico-degenerativas en la vejez, suponemos que los principales factores de riesgo relativos a los marcadores de carga alostática para la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial en adultos mayores, son los niveles bajos de DHE y la concentración sanguínea alta de cortisol,

Conclusiones

Nuestros hallazgos sugieren que los niveles séricos bajos de DHEA es un factor de riesgo para DM e HT en adultos mayores. Asimismo, la concentración sanguínea alta de cortisol es factor de riesgo para DM.

XI. Perspectivas

- ✓ Es necesario incrementar el tamaño de la muestra para confirmar nuestros hallazgos.

- ✓ Es indispensable llevar a cabo estudios longitudinales de cohorte.

- ✓ Es conveniente difundir nuestros hallazgos para su aplicación en programas de índole preventivo

XII. Referencias

1. Schulkin J. Allostasis, Homeostasis, and the costs of physiological adaptation. Estados Unidos de América: Cambridge; 2004.
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
3. Fridman S. Organización Mundial de la Salud (sitio en internet). Definición de salud. Disponible en: <http://www.who.int/suggestions/faq/es/>. Acceso el 3 de marzo 2014.
4. Mendoza-Núñez VM, Retana-Ugalde R. Estrés oxidativo e inflamación. México D.F.: UNAM DGAPA; 2009. p. 31-45.
5. McEwen B, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med. 1993; (153): 2093–2101.
6. Rodríguez CK., Céspedes ME. Estrés oxidativo y envejecimiento. Rev Cubana Invest Biomed. 1999; 18(Pt 2): 67-76
7. Selye, H. Stress without Distress. New York: New American Library; 1974.
8. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. México D.F.: UNAM DGAPA; 2003. p. 15, 23, 31, 45.
9. Ramos-Ibarra ML, Batista-González CM, Gómez-Meda BC, Zamora-Pérez AL. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. Bioquímica. 2006; 8(Pt 1):7-15.
10. Rosado-Pérez J, Mendoza-Núñez VM. Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. Bioquímica. 2007; 32(Pt 2):58-69.
11. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher S, Reason J, editores. Handbook of life stress, cognition and health. New York: John Wiley; 1988. p. 629-49.

12. Pilnik S. El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Revista del hospital italiano de Buenos Aires*. Buenos Aires: 2010; 30 (Pt 1): 7-12.
13. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; (35): 2–16.
14. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 2003; (43): 2-15.
15. Goldstein DS. Adrenal Responses to stress. *Cellular Molecular Neurobiology*. 2010; 30(Pt 8): 1433–1440.
16. Schulkin J. Allostasis: a neural behavioral perspective. *Horm Behav*. 2003; (43): 21-27.
17. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(Pt 4):367-81.
18. Schachter S, Singer J. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev* 1962; (69):379–399.
19. Jiménez GL, Merchant LH. *Biología celular y molecular*. México: Pearson Education; 2003.
20. Mucio-Ramírez JS. La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides. *REB*. 2007; 26 (Pt 4): 121-128.
21. Patchev VK, PAtchev AV. Experimental models of stress. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2006; 8(Pt 4):417-32.
22. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *J Am Med Assoc*. 1992; (267): 1244–1252.
23. Norma oficial mexicana. NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. 2009:1-40.
24. Norma oficial mexicana, NOM-015-SSA2-1994, "para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria". 1994

25. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *JAOA*. 2000; 100(Pt 10):622-34.
26. Mantilla ME. La hiperglucemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2001; 2(Pt 2):131-41.
27. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Internal Medicine*. 2002; (251):87-101.
28. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Hypertension Reports*. 2000; (2):98-105.
29. Nelson DL, Cox MM. *Principios de Bioquímica Lehninger*. 3a ed. Barcelona: Omega; 2001: p. 326-327.
30. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*. 2003; 52 (Supl 2): 10-16.
31. McEwen BS, Wingfield JC. Response to commentaries on the concept of allostasis. *Horm Behav*. 2003; (43): 28-30.
32. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *PNAS*. 2001; 98 (Pt 8): 4770-4775.
33. McEwen BS. Stress, adaptation and disease: Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840: 33-44.
34. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging*. 2002; (23): 921-939.
35. McEwen BS, Ph D. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22 (2): 108-124.
36. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; (896): 30-47.
37. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; (35): 2-16.

38. McEwen BS, PH D. Protective and damaging effects of stress mediators. *New Engl J Med*. 1998; 338 (Pt 3): 171-179.
39. Weinert BT, Timiras PS. Physiology of aging. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol*. 2003; (95): 1706-1716.
40. Semsei I. On the nature of aging. *Mech Ageing Dev*. 2000; (117): 93-108.
41. Pardo GA. Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2003; 22 (Pt 1): 58-67.
42. Crimmins EM, Johnston M, Hayward M, Seeman TE. Age differences in allostatic load: an index of physiological dysregulation. *Experimental Gerontology*. 2003; (38):731-4
43. Crimmins EM, Kim J.K., Alley D.E., Karlamangla A., Seeman, TE. Hispanic paradox in biological risk profiles. *American Journal of Public Health* 2007; (97):1305–1310.
44. Mattei J, Demissie S, Falcon LM, Ordovas JM, Tucker K. Allostatic load is associated with chronic conditions in the Boston Puerto Rican Health Study. *Social Science & Medicine*. 2010; (97):1988-96.
45. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, John WR, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline. *MacArthur studies of successful aging. J Clin Epidemiol*. 2002; (38): 696-710.
46. Seplaki C, Goldman N, Gleib D, Weinstein M. A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population. *Experimental Gerontology*. 2005; (40):438-49.
47. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JH, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001: 98(Pt 8):4770-5.
48. Gruenewald TL, Seeman TE, Ryff CD, Karlamangla AS, Singer BH. Combinations of biomarkers predictive of later life mortality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103(Pt 38):14158–63.

49. Karlamangla AS, Singer BH, Seeman TE. Reduction in Allostatic Load in Older Adults Is Associated With Lower All-Cause Mortality Risk: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychosomatic Medicine*. 2006; (68):500 - 7.
50. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of Adaptation—Allostatic Load and Its Health Consequences MacArthur Studies of Successful Aging. *Archives of Internal Medicine*. 1997; 157(Pt 19):2259 - 68.
51. Hechter O, Grossman A, Chatterton RT. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Medical Hypotheses* 1997; (49): 85-91.
52. Ohlsson C, Labrie F, Barret-Connor E, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, et al. Low serum levels of DHEA-S predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9):4406-4414.
53. Golub MS. The adrenal and the metabolic syndrome. *Current hypertension reports* 2001; (3):117-120
54. Lupien SJ, De leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience* 1998; 1(pt 1): 69-73.

XIII. Anexo 1



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

PROYECTO:

Marcadores de carga alostática como factores de riesgo en diabetes mellitus o hipertensión arterial en adultos mayores

ANTECEDENTE Y OBJETIVO

Estudios recientes han demostrado una asociación etiológica y fisiopatológica entre la carga alostática y las enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus e hipertensión arterial, las evidencias científicas en humanos son escasas e inconsistentes.

PROCEDIMIENTO

Se invitarán a personas adultas mayores del Estado de Hidalgo sanas y con enfermedades crónicas no descompensadas (**glucosa en sangre en ayuno menor de 180 mg/dL; presión arterial máxima, 160 sistólica/100 diastólica**) a que participen de manera voluntaria al proyecto. A todas las personas incluidas en el estudio se les realizará un examen médico, incluyendo una historia clínica completa, electrocardiograma en reposo, toma de tres tubos de sangre para mediciones bioquímicas, medición de composición corporal.

CONDICIONES PARA INGRESAR AL ESTUDIO

- Edad 60 – 74 años, no importando el sexo.
- Clínicamente sanos o con enfermedades no transmisibles controladas.
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

Riesgos

No existe ningún riesgo para su salud, las tomas de muestras sanguíneas serán llevadas a cabo por personal experimentado con material nuevo y desechable y el programa de ejercicio físico será monitorizado por personal del Instituto para la Atención de los Adultos Mayores del Estado de Hidalgo.

Beneficios

Las pruebas **no tendrán ningún costo** y los resultados de glucosa, perfil lipídico, así como los de la evaluación gerontológica integral se les entregarán a los participantes para el control y vigilancia de su estado de salud.

Confidencialidad

Toda la información obtenida es **ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL**, por lo que sólo se le proporcionará al participante y a su médico tratante.

Preguntas

Toda duda que tenga durante el tiempo que dura la investigación la podrá consultar con su médico tratante y con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología.

Derecho a rehusar

La aceptación a participar en este estudio es enteramente **VOLUNTARIA**, puede decidir abandonar el estudio en el momento que usted lo considere conveniente.

CONSENTIMIENTO

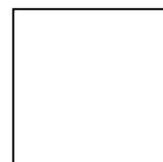
Consiento en participar en el estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo o me lo han leído en presencia de un familiar responsable.

Nombre y firma del participante _____

Nombre y firma de un familiar (testigo) _____

Nombre y firma del investigador (testigo) _____

México, D.F. a ____ de _____ del _____.



En caso de no saber leer y escribir, poner huella digital