



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

BIOMEDICINA

**CORRELACIÓN ENTRE SODIO SÉRICO Y ACTIVIDAD ENDOTELIAL EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON Y SIN SÍNDROME
METABÓLICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

IRMA ARCHUNDIA RIVEROS

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ARMANDO ISIBASI ARAUJO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. GLADIS DEL CARMEN FRAGOSO GONZÁLEZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM
DR. ENRIQUE ORTEGA SOTO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

MÉXICO, D.F. MAYO, 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

BIOMEDICINA

**CORRELACIÓN ENTRE SODIO SÉRICO Y ACTIVIDAD ENDOTELIAL EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON Y SIN SÍNDROME
METABÓLICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

IRMA ARCHUNDIA RIVEROS

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ARMANDO ISIBASI ARAUJO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. GLADIS DEL CARMEN FRAGOSO GONZÁLEZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM
DR. ENRIQUE ORTEGA SOTO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

MÉXICO, D.F. MAYO, 2015

AGRADECIMIENTOS

Al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México por permitir que me integrara a ese programa de excelencia académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por otorgar en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) la beca número 292337 con el CVU del alumno 432020. Al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM por brindar financiamiento para la impresión de la presente tesis.

A los miembros del Comité Tutor, Dr. Armando Isibasi Araujo, Dra. Gladis del Carmen Fragoso González y Dr. Enrique Ortega Soto por la evaluación semestral de este estudio y el apoyo académico en cada fase de este proceso.

AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL

Todo suceso es producto de un entorno, esta tesis resultó de la educación recibida de mis padres, de inquietudes encaminadas por mi maestro Fernando Laredo, de un ejemplo a seguir como el Dr. Armando Isibasi y de personas como la Dra. Victoria Mendoza, el Dr. Mario Molina y el Dr. Aldo Ferreira; todos ellos excelentes médicos comprometidos con los pacientes y la generación de nuevo conocimiento sin perder el lado humano del gremio y de los que me llevo valiosas enseñanzas. Agradezco a los investigadores y alumnos de la Unidad de Investigación Médica e Inmunoquímica por estimular el desarrollo de nuevas habilidades y en especial a la Dra. Martha Martínez y la Lic. Nancy Dionisio por la asesoría durante el desarrollo del proyecto.

Así mismo, reconozco el esfuerzo, apoyo y comprensión de mis tutores, la Dra. Gladis Fragoso y el Dr. Enrique Ortega.

A todo el personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, que incluye al Cuerpo de Gobierno, Enseñanza, la Comisión Nacional de Investigación, Enfermería, Archivo, Laboratorio Clínico que hicieron posible este proyecto .

ÍNDICE

APARTADO	TEMA	PÁGINA
A	LISTA DE FUGURAS	i
B	LISTA DE ABREVIATURAS	ii
I	RESUMEN	1
II	ABSTRACT	3
III	INTRODUCCIÓN	5
IV	ANTECEDENTES	6
	A. Diabetes Mellitus	6
	B. Diabetes Mellitus tipo 1 vs. Diabetes Mellitus tipo 2	7
	C. Síndrome Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus	8
	D. Síndrome Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1	8
	E. Asociación entre Diabetes Mellitus tipo 1 y Síndrome Metabólico con complicaciones micro y macrovasculares	10
	F. Activación endotelial y complicaciones macrovasculares.	11
	G. El impacto del sodio en procesos inflamatorios y aterosclerosis	13
	H. Probables asociaciones entre sodio, factor de von Willebrand y moléculas de adhesión en pacientes con diabetes mellitus	13
V	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
VI	JUSTIFICACIÓN	15
VII	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
VIII	OBJETIVOS	15
IX	HIPÓTESIS	16
X	DISEÑO DE ESTUDIO	16
	A. Tipo de estudio	16
	B. Población de estudio	16
	C. Tamaño de la muestra	17
XI	METODOLOGÍA	18
XII	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
XIII	CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
XIV	RESULTADOS	23
XV	DISCUSIÓN	45
XVI	CONCLUSIONES	49
XVII	LITERATURA CITADA	50
ANEXO 1	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	56
ANEXO 2	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	59
ANEXO 3	CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	62

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	TÍTULO DE LA FIGURA	PÁGINA
1	Distribución de la población estudiada	23
2	Número de pacientes con antecedente familiar de cardiopatía isquémica de acuerdo con la presencia o ausencia de síndrome metabólico	24
3	Tiempo de evolución de diabetes tipo 1(DM1) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 sin síndrome metabólico (DM1-SM) y Diabetes Mellitus con Síndrome Metabólico (DM1+SM)	25
4	Medidas antropométricas en pacientes con DM1-SM y DM+SM	25
5	Presión arterial en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	26
6	Perfil de lípidos en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	27
7	Dosis de insulina utilizada por los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	28
8	Hemoglobina glicosilada en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	28
9	Complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	29
10	Daño renal en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	30
11	Bilirrubina sérica en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	30
12	Transaminasas en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	31
13	Concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	31
14	Concentración de sodio sérico en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	32
15	Correlación entre albúmina sérica y sodio corregido en pacientes con DM1 (DM1-SM y DM1+SM)	32
16	Concentración de albúmina sérica en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	32
17	Factor de von Willebrand (fvW) en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	33
18	Correlación entre sodio sérico y fvW	33
19	Correlación entre los criterios de síndrome metabólico y fvW	35
20	Correlación entre fvW y probables variables asociadas	36
21	Correlación entre fvW en plasma de los pacientes que recibían estatinas vs. Los pacientes sin tratamiento con estatinas	37
22	Concentración de E-Selectina en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	37
23	Correlación entre sodio y E-Selectina en pacientes con DM1	38
24	Correlación entre los criterios de síndrome metabólico y E-Selectina en pacientes con DM1	39
25	Correlación entre E-Selectina y probables variables asociadas	40
26	Análisis de regresión logística entre el consumo de estatinas y la concentración de E-Selectina en pacientes con DM1-SM y DM1+SM	40
27	Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM1	42
28	Gráfica de dispersión de los parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	43
29	Gráfica de dispersión de las complicaciones, los parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	43
30	Modelo en red de correlaciones en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AC	Antes de Cristo
CMNSXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
DD	Doble Diabetes
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM1-SM	Diabetes Mellitus tipo 1 sin Síndrome Metabólico
DM1+SM	Diabetes Mellitus tipo1 con Síndrome Metabólico
EGDR	Tasa Estimada de Disponibilidad de la Glucosa
EGIR	Group for the Study of Insulin Resistance
fvW	Factor de von Willebrand
HE	Hospital de Especialidades
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
NCEP	National Cholesterol Education Program
NEFA	Captación de Glucosa Mediada por Insulina a través de Clamp
SM	Síndrome Metabólico
WHO	World Health Organization

I. RESUMEN

CORRELACIÓN ENTRE SODIO SÉRICO Y ACTIVIDAD ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia secundaria a la incapacidad para producir las concentraciones apropiadas de insulina. Los pacientes con DM1 tienen mayor riesgo cardiovascular si desarrollan síndrome metabólico (SM). Los mejores marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular son productos del endotelio vascular.

El sodio es el ion de mayor concentración extracelular. El sodio determinado en el suero de los pacientes con hiperglucemia y dislipidemia puede alterarse, por lo cual se utilizan fórmulas para realizar su corrección. Los pacientes con síndrome metabólico (SM), presentan dislipidemia e hiperglucemia y es recomendable efectuar la corrección de sus determinaciones de sodio. En modelos animales, la administración de sodio incrementa la severidad de enfermedades de tipo inflamatorio, mismas que incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares por aterosclerosis acelerada. En los pacientes con hipertensión, el consumo de dietas hiposódicas disminuye el riesgo cardiovascular. No hay reportes que relacionen directamente al sodio con marcadores de la activación endotelial.

Objetivo general.

Evaluar si el sodio sérico se asocia al incremento de algunos marcadores de activación endotelial, para estudiar de forma indirecta el proceso de aterosclerosis que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y síndrome metabólico.

Material y métodos.

En el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades (HE) del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en los años 2013 y 2014 se realizó un estudio transversal analítico que incluyó a 67 pacientes con DM1, de los cuales 39 tenían SM y 28 no tenían SM.

Todos los participantes autorizaron su participación mediante consentimiento informado. En este estudio determinamos las concentraciones de sodio en suero por potenciometría ión específico y las concentraciones de fvW en plasma y de E-Selectina en suero por el método de ELISA. Se diseñó una base de datos en el programa SPSS v.22.0. Los datos se analizaron y graficaron bajo diferentes estimadores estadísticos utilizando el programa GraphPad Prism 6, Microsoft Power point 2010 y Microsoft Excel 2010.

Resultados.

No se encontró una diferencia en las concentraciones de sodio, fvW y E-Selectina entre los pacientes con diabetes tipo 1 con y sin síndrome metabólico. No se encontró una correlación entre sodio y actividad endotelial al analizar por separado a los pacientes con DM1 con y sin síndrome metabólico. Existe una correlación positiva entre el sodio sérico corregido y la concentración de fvW en pacientes con DM1 independientemente de la presencia del síndrome metabólico. Existe una correlación negativa entre sodio corregido y E-Selectina de forma independiente a la presencia de síndrome metabólico en pacientes con DM1.

Conclusiones.

El sodio favorece la secreción de una molécula endotelial procoagulante en pacientes con diabetes tipo 1 independientemente de la presencia de síndrome metabólico, fenómeno que sólo había sido documentado previamente en modelos murinos y con flujos de calcio que modifican el potencial de membrana. El papel procoagulante del sodio sérico podría favorecer el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. La correlación negativa entre el sodio y la E- Selectina podría deberse a modificaciones en factores de transcripción que regulen la expresión de esta molécula de adhesión y se requieren más estudios para determinarlo.

Palabras Clave: diabetes, diabetes mellitus tipo 1, doble diabetes, síndrome metabólico, sodio, actividad endotelial, factor de von Willebrand, E-Selectina

II. ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN SERUM SODIUM AND ENDOTHELIAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME

Background

Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) is a disease characterized by hyperglycemia due to the inability to produce proper concentrations of insulin. Patients with DM1 who develop metabolic syndrome (SM) are at higher risk for cardiovascular diseases than patients with DM1 without SM. The best markers of cardiovascular risk are produced by vascular endothelium.

Sodium is the extracellular ion of major concentration. The serum sodium of patients with hyperglycemia and dyslipidemia can be altered, so formulas are used to perform correction. Patients with metabolic syndrome (MS) have dyslipidemia and hyperglycemia, and it is recommended to make the correction of sodium determinations. In animal models, sodium administration increases the severity of inflammatory diseases which increase the risk of cardiovascular complications as accelerated atherosclerosis. In patients with hypertension, the intake of hyposodic diet decreases the cardiovascular risk. There are no reports that relate sodium and endothelial activity.

General Objective.

To assess whether sodium increases some markers of endothelial activation to indirectly study the process of atherosclerosis that increases cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes and metabolic syndrome .

Materials and Methods.

At the Endocrinology Service in Specialities Hospital (HE) of The National Medical Center Century XXI of the Mexican Institute of Social Security (IMSS) from 2013 to 2014, a cross-sectional study was conducted in 67 subjects with diagnosis of DM1; 39 with DM1 and SM, and 28 with DM1 without SM. All patients signed informed

consent. Concentrations of sodium were determined in serum by ion specific potentiometry, and the concentrations of fvW in plasma and E-Selectin in serum by ELISA. We designed a database in SPSS v.22.0 program. Data were analyzed and plotted with statistic methods by using GraphPad Prism 6 program, Mocosoft Power Point 2010 and Microsoft Excel 2010.

Conclusions

Sodium promotes the secretion of an endothelial procoagulant molecule in patients with type 1 diabetes regardless of the presence of metabolic syndrome, a phenomenon that had been previously documented only in murine models or by modifying calcium fluxes that change the membrane potential. The procoagulant role of serum sodium could contribute to the development of cardiovascular diseases. The negative correlation between sodium and E- selectin could be due to alterations in transcription factors that regulate the expression of the adhesion molecule and further studies are required to determine it.

Key words: diabetes, type 1 diabetes, double diabetes, metabolic syndrome, sodium, endothelial activity, von Willebrand factor, E-Selectin

III. INTRODUCCIÓN.

La DM tipo1 es una enfermedad autoinmune, en la cual las células β del páncreas son destruidas ocasionando una incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a los nutrientes (1). En México la prevalencia es de 3.4 a 6.2 casos/100,000 habitantes. El tratamiento recomendado consiste en la ingesta de una dieta baja en carbohidratos simples e insulina. En la evolución de la enfermedad, los pacientes con diabetes tipo 1 presentan un incremento ponderal, desarrollo de síndrome metabólico que comprende un conjunto de patologías que se han denominado doble diabetes.(2).

El sodio provocó 1.65 millones de muertes de origen cardiovascular en el mundo en el año 2010, cuando los pacientes consumían más de 2 gramos de sodio al día, sin embargo sólo se atribuye al efecto en la presión arterial (3). El consumo elevado de sodio se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y no existen estudios en pacientes con diabetes tipo 1 que demuestren el impacto del sodio sobre la función endotelial, por lo que se realizó este estudio piloto para evaluar si existe una correlación entre el sodio y la actividad endotelial en pacientes con DM1 con y sin síndrome metabólico. No existen recomendaciones específicas sobre el consumo de sodio en estos pacientes y es importante disminuir los factores que favorecen las complicaciones de la enfermedad de forma temprana.

IV. ANTECEDENTES

A. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizado por una concentración sérica de glucosa elevada por defectos de la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas(4). Hay descripciones clínicas concordantes con diabetes mellitus por los egipcios hace 3000 años. El término diabetes fue acuñado por Aretus de Cappodocia (133-81 antes de Cristo ((AC)), la palabra mellitus se adoptó en 1675 por Thomas Willis por lo dulce de la sangre y la orina, pero fue hasta 1889 cuando Mering y Minkowsky describieron alteraciones pancreáticas como parte de la patogénesis de la diabetes. Se consideraba a la diabetes mellitus una enfermedad terminal hasta el desarrollo de la insulina con fines clínicos por Banting y Best en 1921, que dio paso posteriormente al desarrollo de hipoglucemiantes orales desde 1955(5).

La diabetes mellitus es un problema de salud pública que afectó a 366 millones de personas en 2011, causó 4.6 millones de muertes y generó un gasto para Estados Unidos de 465 mil millones de dólares en ese mismo año. Se estima que habrán 552 millones de personas con diabetes para el año 2030 a nivel mundial(6). El diagnóstico se realiza con uno de los siguientes criterios: glucosa en suero en ayuno mayor de 126mg/dL, una hemoglobina glicosilada (HbA1c) sérica mayor de 6.5%, una glucosa sérica aleatoria mayor a 200mg/dL, glucosa en suero mayor de 200mg/dL a las 2 horas de una curva de tolerancia a la glucosa(7).

B. Diabetes Mellitus tipo 1 vs Diabetes Mellitus tipo 2

Harold Himsworth en 1936, estudió las concentraciones necesarias de insulina para reducir una cantidad determinada de glucosa administrada a pacientes sanos y con diabetes. Encontró que un grupo de pacientes con diabetes, muestra un efecto atenuado en la disminución de la glucosa en respuesta a la insulina, comparado con el resto de los pacientes con diabetes y clasificó a los pacientes en sensibles a insulina e insensibles a insulina. Posteriormente a estos grupos se les denominó diabéticos tipo 1 y tipo 2 respectivamente, y al fenómeno de insensibilidad a insulina se le dio el nombre de resistencia a la insulina(1)(8).

La diabetes mellitus tipo1 (DM1) es una enfermedad atribuible a la destrucción de las células β del páncreas por el sistema inmune, en donde participan las células T CD4+, CD8+, linfocitos B, células plasmáticas, macrófagos y anticuerpos(9)(10). La reducción del número de células β pancreáticas ocasiona una incapacidad para mantener las concentraciones apropiadas de insulina en respuesta a la ingesta calórica(11)(1).

La DM1 afecta a 2 millones de personas en Europa y Norteamérica, lo que representa el 10 % de los pacientes con diabetes mellitus y su incidencia en el mundo muestra un incremento de 3% anual en pacientes menores de 5 años(12) (13). Cerdeña, Italia es el lugar con mayor incidencia, con 36.8 casos por cada 100,000habitantes, seguido de Finlandia (36.5/100,000habitantes); mientras los lugares con menor incidencia son China y Sudamérica con 0.1 casos por cada 100,000 habitantes(12) (14). En México, en la última década se duplicó la incidencia de DM1 en pacientes entre 10 y 19 años, con un registro de 6.2 casos nuevos por 100,000 habitantes en el año 2010(15). Para el tratamiento se han propuesto el trasplante pancreático y el uso de fármacos inmunomoduladores con pobres resultados; el tratamiento recomendado es la administración de insulina de forma basal y en bolos o en bomba de infusión(10).

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la elevación de la glucosa sérica se debe fundamentalmente a la presencia de resistencia a la insulina y es de relevancia por el incremento de la incidencia en la población (15) (16). México ocupa el sexto lugar en el mundo de pacientes con diabetes tipo 2. La diabetes afecta a 8.7 millones de personas y fue la segunda causa de muerte en nuestro país en el 2013, al provocar 70,281 muertes (6). El tratamiento de la diabetes tipo 2 incluye dieta baja en carbohidratos simples, ejercicio, hipoglucemiantes orales e insulina(16).

C. Síndrome Metabólico en Pacientes con Diabetes Mellitus

El síndrome metabólico fue descrito con el nombre de síndrome X por Gerard Reaven en 1988, como la presencia de intolerancia a la glucosa, dislipidemia e

hipertensión, factores que pueden acompañarse de obesidad e incrementar el riesgo de infarto agudo del miocardio y enfermedad vascular cerebral(17) (18).

Los cinco grupos conformados por la National Cholesterol Education Program(NCEP), Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), World Health Organization(WHO), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), and International Diabetes Federation (IDF), definen el síndrome metabólico con criterios diferentes; sin embargo, los criterios de la IDF son universalmente aceptados. Esta asociación ha definido al síndrome metabólico como una medición de cintura mayor o igual a 94cm en hombres u 80cm en mujeres, en conjunto con dos o más de los criterios siguientes: glucosa en ayuno mayor a 100mg/dL o diagnóstico previo de diabetes; colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL) menor de 40mg/dL en hombres o menor de 50mg/dL en mujeres o tratamiento previo para HDL bajo; triglicéridos mayores a 150mg/dL o tratamiento previo por hipertrigliceridemia; presión arterial mayor a 130/85mmHg o tratamiento antihipertensivo previo(19)(20)(21)(22)(23).

El seguimiento de 589 pacientes con DM1 del estudio Pittsburgh EDC, puso en evidencia un incremento de 7 veces en la prevalencia de obesidad en esa población, que representó 22.7% de los pacientes del año 1986 al 2007. El sobrepeso tuvo una prevalencia al inicio del estudio de 26% y al final de 42%; es decir, incrementó en un 47% la prevalencia en 20 años(24)(25).

El estudio DCCT/EDIC encontró una prevalencia de 22% de síndrome metabólico, en pacientes con diabetes tipo 1(26). De acuerdo a la definición utilizada para definir síndrome metabólico, la prevalencia puede modificarse; en Norteamérica la prevalencia es de 21% con la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 12% con los criterios NCEP-ATP-III y 8% de acuerdo a la definición de la IDF(27).

D. Síndrome Metabólico en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

En 1982 DeFronzo y Ferrannini, con la determinación de la producción de glucosa hepática y las concentraciones de glucosa e insulina séricas, concluyeron que la resistencia a la insulina no era exclusiva de los pacientes DM2 y era un fenómeno

observado también en pacientes con DM1.(28)(29) En 1991 Teupe y Bergis con la descripción epidemiológica de las características clínicas y bioquímicas compatibles con el síndrome metabólico en algunos pacientes con diagnóstico de DM1, asignaron el concepto de “doble diabetes” para referirse a pacientes con DM1 y patologías asociadas a la DM2 como historia familiar de diabetes tipo 2, sobrepeso, un requerimiento alto de insulina para lograr el control glucémico, hipertensión o presión arterial limítrofe(30). Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de doble diabetes como la presencia de antecedentes heredofamiliares de DM2, tabaquismo, el aumento del índice de masa corporal (IMC), la distribución central de la grasa corporal, el mayor requerimiento de insulina basal, un patrón de dislipidemia de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, una edad mayor, el tiempo de diagnóstico y el tabaquismo. Se ha descrito en estos pacientes con doble diabetes un bajo nivel de HDL y una baja tasa estimada de disponibilidad de la glucosa (EGDR), esta última sugiere la presencia de resistencia a la insulina y es un método validado para pacientes con DM1. (2)(30)(27). El término doble diabetes implica la presencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo 1. El síndrome metabólico en esta población involucra la existencia de 2 criterios de la IDF, sin tomar en cuenta la elevación de glucosa como un criterio. (31)

Para evaluar la resistencia a la insulina existen métodos como la medición de insulinemia basal, el cociente glucemia/insulinemia basal, el modelo homeostático HOMA, métodos invasivos son el “clamp” euglucémico hiperinsulinémico, el “clamp” hiperglucémico, la prueba de tolerancia a la insulina. El estándar de oro es el “clamp” euglucémico hiperinsulinémico que consiste en infundir por vía endovenosa insulina, para mantener una insulinemia sostenida mayor a los niveles en ayuno determinando cada 2 a 5 minutos la glucemia para infundir glucosa para mantener glucemia de 5mmol/L; el resultado se expresa en mg/kg/min o en coeficiente, siendo el valor 1 el resultado del clamp promedio; pero la dificultad en la técnica hace de la prueba un método no viable para realizarlo en la población. Una estrategia más sencilla para evaluar la resistencia a la insulina es la medición de EGDR(32).

En un estudio de 40 pacientes con DM tipo 1 con tiempo de evolución de la enfermedad de 23 años en promedio, se determinó que la captación de glucosa mediada por insulina a través de clamp (NEFA) era diferente en pacientes con calcificación coronaria, pero esto no se asoció con el nivel de HbA1c, lo que podría atribuirse a otros componentes de síndrome metabólico(33).

E. Asociación entre Diabetes Mellitus tipo 1 y Síndrome Metabólico con complicaciones micro y macrovasculares

La diabetes ocasiona complicaciones microvasculares que conforman la primera causa de enfermedad renal crónica y ceguera en el mundo. Además, provoca complicaciones macrovasculares que explican el 60% de las amputaciones, incrementa el riesgo en 20% de isquemia silente, 340% el riesgo de enfermedad vascular cerebral en hombres y 490% en mujeres(34). El riesgo de complicaciones microvasculares se relaciona al nivel de hemoglobina glicosilada(35). En el EUROBIAB IDDM Complications Study que se llevó a cabo del año 1988 a 1991 con pacientes con DM1 de 31 centros de atención europeos, compararon grupos de pacientes con y sin complicaciones macrovasculares mostrando diferencias significativas en hipertensión arterial sistémica (HAS) (57% vs 13%, $p < 0.001$), cifras de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (1.60 ± 0.43 vs 1.69 ± 0.45 mmol/L, $p = 0.02$), cifras de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) (3.28 ± 1.10 vs 2.86 ± 0.93 mmol/L, $p < 0.001$), cifras de triglicéridos (TAG) (1.14 vs 0.84 mmol/L, $p < 0.001$), concentraciones de proteína C reactiva (1.32 vs 0.69 mg/L), IL-6 (2.14 vs 1.55 pg/ml) y TNF- α (3.17 vs 2.23 pg/ml). Se demostró que pacientes con historia familiar de DM tipo 2 tenían mayor riesgo de desarrollar albuminuria (Riesgo relativo de 1.36 con $p=0.04$). En este estudio se encontró una correlación positiva entre la elevación de las citocinas inflamatorias IL-6 y TNF- α y la presencia de complicaciones crónicas de diabetes tipo 1 como insuficiencia renal, retinopatía y neuropatía (36).

En el estudio Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) se analizó una cohorte de 658 pacientes con DM1 y se observó una correlación positiva entre el número de familiares con DM tipo 2 y enfermedad arterial coronaria, con lo cual

se determinó que hubo un riesgo relativo de 1.89 (95% IC 1.27-2.84) (p=0.001) (37).

F. Activación endotelial y complicaciones macrovasculares.

El 1980 Zawadzki describió al endotelio como un órgano funcional que regula la vasodilatación y la vasoconstricción. Posteriormente, se le atribuyeron al endotelio funciones reguladoras de la coagulación, adhesión de células de la respuesta inmune, intercambio gaseoso, de líquidos y macromoléculas(38). En el desarrollo de la aterosclerosis, partículas pequeñas de colesterol LDL pueden oxidarse en la capa íntima de los vasos sanguíneos; las LDL oxidadas (LDLox), se reconocen por los “receptores tipo Toll” (“Toll like-receptor” o TLR) en el endotelio y las células de la respuesta inmune innata, produciendo citocinas inflamatorias(39)(40). El endotelio activado expresa *de novo*, moléculas de adhesión de leucocitos.

La E-Selectina es una proteína de adhesión de leucocitos expresada en el endotelio. La producción de esta proteína es inducible durante la respuesta inflamatoria mediada por $TNF\alpha$, $INF\gamma$, IL-1 y lipopolisacárido; tiene una tasa de transcripción máxima 2-4hrs después del estímulo, un pico máximo de expresión a las 4-6 horas en la superficie membranal endotelial, en donde se encuentra en contacto con el glucocálix. Por empalme alternativo, también denominado “splicing alternativo”, se produce E-Selectina soluble que tiene un pico máximo 6-12 horas después de la activación y correlaciona con la expresión membranal de E-Selectina detectada que muestra una vida media de eliminación de 24 horas(41)(42) (43)(44).

El endotelio activado, expresa P- Selectina, E-Selectina, la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y la molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1), lo cual permite la adhesión de células de la respuesta inmune innata al endotelio. La proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) e IL-8 favorecen el reclutamiento de monocitos y neutrófilos hacia la íntima del vaso durante procesos inflamatorios. Existe un incremento en la producción de L-dimetil-arginina que impide la vasodilación y favorece la oxidación de LDL. Los macrófagos en la íntima, tienen en su superficie receptores heterodiméricos TLR4-6 que reconocen

LDLox y con ese estímulo, secretan IL-1 β , IL6, TNF- α , radicales libres de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS)(45)(46). Las LDLox son reconocidas e internalizadas en los macrófagos por medio de receptores “scavenger tipo A y B” (SR-A1 y CD36); esto hace que los macrófagos adquieran morfología de células espumosas que distienden la íntima y esto puede obstruir parcial o totalmente el lumen de los vasos, produciendo una disminución de la perfusión tisular y causar isquemia que se puede manifestar clínicamente como angina en reposo o durante periodos de vasoconstricción como el ejercicio(39)(40)(45).

Se han utilizado como marcadores de activación endotelial a VCAM-1 soluble, E-Selectina soluble, trombomodulina soluble y la identificación de células progenitoras endoteliales circulantes(47)(48). Otros métodos para evaluar la actividad endotelial, son la determinación por iontografía de vasodilatación inducida por acetilcolina, la determinación de óxido nítrico, la tonometría, El Doppler LASSER de flujo.(49) El mejor marcador bioquímico de actividad endotelial es el factor de von Willebrand (fvW) en plasma, que es una glicoproteína multimérica; cada monómero tiene 2050 aminoácidos con cinco dominios, el D'D3 de unión al factor VIII, el A1 de unión a colágeno, heparina y plaquetas, el A3 de unión a colágeno, el C1 de unión a integrina $\alpha_{Ib}\beta_3$ y el extremo C terminal que contiene un residuo de cisteína, que comparte con el factor de crecimiento transformante beta, la gonadotropina coriónica humana y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. El fvW se expresa constitutivamente en los cuerpos de Weibel Palade en la región luminal endotelio, en plaquetas y los megacariocitos e incrementa su producción con el daño endotelial, a partir del propéptido conocido como antígeno Vw II(47)(50)(51). El fvW es liberado a la circulación en la fase más temprana de activación del endotelio para formar el trombo blanco y unir al factor VIII de la coagulación; se ha utilizado como un marcador de activación endotelial que correlaciona con tabaquismo y con enfermedad arterial coronaria (52)(53)(54)(55).

Existen estudios que sugieren que el sodio provocó 1.65 millones de muertes de origen cardiovascular en el mundo en el año 2010, cuando los pacientes consumían más de 2 gramos de sodio al día y se atribuye a cambios en la presión

arterial, sin embargo pueden ocurrir otros fenómenos asociados que expliquen el incremento del riesgo, tales como lesión endotelial directa, modificación de la permeabilidad de LDLox o la inducción de un estado procoagulante(3).

G. El impacto del sodio en procesos inflamatorios y aterosclerosis.

El sodio es el ion de mayor concentración extracelular (135-145mmol/L), este electrolito es una piedra angular en la distribución del agua corporal total y otros electrolitos, en la regulación de la presión arterial y la conducción de impulsos en células del sistema nervioso y del músculo(56). La evidencia sugiere que existe una regulación de los fenómenos inflamatorios; la administración oftálmica de soluciones hipotónicas, disminuye la actividad inflamatoria local(57). Existen estudios que demuestran que el incremento en el sodio sérico aumenta la actividad de las enfermedades autoinmunes(58)(59)(60). En dichas enfermedades hay un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares por aterosclerosis acelerada relacionada a un incremento de las citocinas pro-inflamatorias(61).

H. Probables Asociaciones entre Sodio, Factor de von Willebrand y Moléculas de Adhesión en Pacientes con Diabetes Mellitus

La porción luminal del endotelio vascular tiene una fina capa de glucocálix, compuesta de glucosaminoglicanos (ácido hialurónico), proteoglicanos (sindecanos 1, 2 y 4, glipicano-1, perlecano, heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato) y glucoproteínas (proteínas de la familia de inmunoglobulinas, antitrombina III, moléculas de adhesión como integrinas y selectinas, etc.), que regula las fuerzas mecánicas del torrente sanguíneo, la permeabilidad de agua, solutos y macromoléculas (proteínas y lipoproteínas), el flujo sanguíneo capilar, la adhesión leucocitaria al endotelio y la coagulación. El volumen de esta capa en el endotelio es menor en pacientes con diabetes mellitus. (62) En modelos in vitro, la hipernatremia puede causar daño en el glucocálix de las células endoteliales.(63) El daño en el glucocálix podría afectar las funciones del endotelio como permeabilidad de LDL, regulación de presión arterial, adhesión de células de la respuesta inmune y coagulación, que llevarían a un incremento en los eventos cardiovasculares.

Una de las respuestas iniciales ante daño endotelial que conducen a enfermedades cardiovasculares es el factor de von Willebrand que induce un estado procoagulante(47). La E-Selectina es una molécula de adhesión que aparece de forma temprana y que contribuye en el rodamiento de las células de la respuesta inmune innata, su expresión y liberación en forma soluble, correlaciona con el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares (47)(52).

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM1 es una enfermedad autoinmune, en la cual las células β del páncreas son destruidas ocasionando una incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a los nutrientes. (1) En México la prevalencia es de 3.4 a 6.2 casos/100,000 habitantes. El tratamiento recomendado es con una dieta baja en carbohidratos simples e insulina. En la evolución de la enfermedad, los pacientes con diabetes tipo 1 muestran un incremento ponderal, desarrollo de síndrome metabólico que implica la resistencia a la insulina, es decir, doble diabetes con incremento en complicaciones de esta patología. En la diabetes mellitus el volumen del glucocálix endotelial es menor y la hipernatremia puede causar daño en el glucocálix que contiene selectina-E. (62)(63) El daño en el glucocálix podría afectar la migración de células de la respuesta inmune, la coagulación, el paso de lipoproteínas como LDL que es el sustrato fisiopatológico de las enfermedades cardiovasculares. Existen estudios que sugieren que el sodio provocó 1.65 millones de muertes de origen cardiovascular en el mundo en el año 2010, cuando los pacientes consumían más de 2 gramos de sodio al día, sin embargo sólo se atribuye al efecto en la presión arterial. (3) El presente estudio tiene como objetivo, explorar el estado de activación del endotelio y determinar si existe una correlación con las concentraciones de sodio. No existen recomendaciones específicas sobre el consumo de sodio en estos pacientes y es importante modificar tempranamente los factores que favorecen las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1. La dislipidemia propia del síndrome metabólico puede modificar las concentraciones de sodio; es importante evaluar en los pacientes con DM1 y síndrome metabólico este efecto del sodio y activación endotelial debido a que tienen un mayor incremento en el riesgo cardiovascular.

VI. JUSTIFICACIÓN

La coexistencia de DM1 y síndrome metabólico, cursa con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares relacionadas con alteraciones en la función endotelial. La dislipidemia que acompaña al síndrome metabólico y la hiperglucemia propia de la DM1 pueden modificar las concentraciones medidas de sodio, por lo que deben utilizarse fórmulas para corrección. El no realizar este ajuste podría conducir a no reconocer concentraciones anormales de sodio en esta población y no se han estudiado estas correcciones en la determinación del sodio en asociación con la activación del endotelio. El consumo elevado de sodio se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, no existen estudios en pacientes con diabetes tipo 1 y síndrome metabólico que demuestren el impacto del sodio sobre la activación endotelial, ni recomendaciones sobre el consumo de sodio en esta población.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre sodio sérico y actividad endotelial en pacientes con diabetes tipo 1 y doble diabetes?

VIII. OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar si el sodio sérico se asocia al incremento de algunos marcadores de activación endotelial, para estudiar de forma indirecta el proceso de aterosclerosis que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y síndrome metabólico.

Objetivo particular: Evaluar si los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y síndrome metabólico tienen mayores concentraciones de sodio, FwW y E-Selectina que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin síndrome metabólico

IX. HIPÓTESIS.

La hipernatremia correlacionará positivamente con la concentración de marcadores de la actividad endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con síndrome metabólico

Los pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1 tendrán mayores concentraciones de sodio, FvW y E-Selectina en comparación con los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin síndrome metabólico.

X. DISEÑO DEL ESTUDIO

A. TIPO DE ESTUDIO: descriptivo, transversal, analítico.

B. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Universo de estudio: pacientes de la clínica de DM tipo1 del Hospital de Especialidades CMN SXXI con diagnóstico de DM1 con y sin SM. En este trabajo, utilizamos 2 criterios de la IDF sin considerar la glucosa, para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, debido a que ya contaban con el criterio de hiperglucemia.

Periodo de estudio: septiembre del 2013 a noviembre del 2014.

Lugar de estudio: México Distrito Federal. Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

Sólo participaron los pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito (**Anexo 2**).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1.
- Género masculino o femenino.
 - Edad mayor de 16 años.
- Aceptar la participación en el estudio mediante la carta de consentimiento informado.

- CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Tabaquismo activo en el último año.
- Depuración de creatinina <30ml/minuto.
- Tratamiento sustitutivo de la función renal.
- Receptor de trasplante de órganos o tejidos.
- Pacientes que reciben inmunosupresores o inmunomoduladores.
- Enfermedad neoplásica subyacente.
- Pacientes que se rehúsen a participar en el estudio.
- Embarazadas o en puerperio.
- Pacientes con infección aguda o crónica.
- Enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, enfermedades reumatológicas, etc.)
- Pacientes en el periodo postquirúrgico inmediato o mediato

- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que desean ser egresados del proyecto.
- Pacientes cuyos datos clínicos se encuentren incompletos.
- Muestras de sangre que tengan problemas técnicos para su procesamiento

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para hacer el cálculo del tamaño de muestra, no existe un estudio previo en el que se hayan determinado las concentraciones de fvW o E-selectina en pacientes con DM1 y síndrome metabólico. Por lo anterior, se realizó un análisis preliminar con la determinación sérica de E-selectina y se obtuvo lo siguiente:

Asumiendo que:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.90$$

$$\mu_1 = 54.31$$

$$\mu_2 = 49.29$$

$$s_1 = 3.917$$

$$s_2 = 5.982$$

$$n_2/n_1 = 1$$

n=22

Se estimó un tamaño de muestra de 22 pacientes por grupo a lo que se le suma 10 pacientes por cada variable principal (FvW, sodio y síndrome metabólico), sin tomar en cuenta E- selectina que fue considerada para este cálculo inicial; es decir 52 pacientes por grupo.

XI. METODOLOGÍA

Previo consentimiento informado, realizamos el interrogatorio directo para obtener los datos clínicos, capturamos los datos en la hoja de registro durante la consulta de la Clínica de DM1. **(Anexo 1)**

Obtuvimos 10 ml sangre total de la vena braquial de los pacientes

Colocamos 2ml en un tubo sin anticoagulante para entregarlo en el laboratorio central del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. En ese laboratorio, los químicos centrifugaron la muestra a 748g y colocaron un volumen mínimo de suero de 100 microlitros en el equipo modular COBAX 6000 c501 de Roche HITACHI automatizado; con este equipo se determinó la concentración de sodio, potasio, cloro, por la técnica de potenciometría de ion selectivo. Debido a que la concentración determinada de sodio sérico disminuye 1.6mEq/L con cada elevación de 100mg/dL de glucosa por arriba de 100mg/dL, se ajustó la determinación de sodio con la siguiente fórmula cuando la concentración de glucosa era mayor a 200mg/dL:

$$\text{Sodio corregido por glucosa} = (\text{Na}^+) + (1,6 (\text{glucosa mg/dL} - 100)/100)$$

El sodio disminuye por la hipertrigliceridemia que puede estar presente en estos pacientes y se utilizó la siguiente fórmula para corregir este factor:

$$\text{Sodio corregido por triglicéridos} = (\text{sodio}) + 0,002 (\text{triglicéridos mg/dL}).$$

Cuando los pacientes presentaban glucosa mayor de 200mg/dL y triglicéridos arriba de 150mg/dL, utilizamos la siguiente fórmula:

$$\text{Sodio corregido} = (\text{Na}^+) + 1,6 (\text{glucosa mg/dL} - 100)/100 + 0,002 (\text{triglicéridos mg/dL}).$$

En un tubo con citrato en concentración al 0.109mol, se añadió sangre total con una relación 1:9 de citrato y sangre total. Dicho tubo con la muestra se centrifugó durante 8 minutos a 748g y se separó el plasma rico en proteínas para su almacenamiento a -70°C para la determinación posterior de fvW.

Se colocó sangre total en un tubo sin anticoagulante, para centrifugación durante 8 minutos a 748g y separación del suero para su almacenamiento a -70°C para la determinar E-Selectina.

Se determinaron por duplicado las concentraciones de fvW mediante técnica de ELISA por medio de kits de Abcam ab189571 von willebrand factor Human simplestep, de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

Se determinaron por duplicado las concentraciones de E-Selectina mediante técnica de ELISA por medio de kits de R&D systems “Human E-Selectin/CD62E” con número de catálogo DSLE00, de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

Con el promedio de las determinaciones por duplicado en la curva estándar de dilución del kit de fvW, se realizó la curva de interpolación en el programa de Excel 2010 con las siguientes pendientes:

$$y = 0.0308x + 0.2156 \quad R^2 = 0.9624$$

$$y = 0.0328x + 0.1449 \quad R^2 = 0.995$$

Con el promedio de las determinaciones por duplicado en la curva estándar del kit de E-selectina, se realizó la curva de interpolación en el programa Excel 2010 con la siguiente pendiente:

$$y = 0.1285x + 0.1461 \quad R^2 = 0.9623$$

Con el programa Excel 2010 se obtuvieron los resultados de E-selectina y fvW con las curvas obtenidas para interpolación.

El resto de los datos clínicos y bioquímicos se capturaron del expediente clínico en el servicio de archivo, previa autorización de la Jefatura de Enseñanza del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Para determinar el peso y la talla de los pacientes, se utilizó en la clínica de DM1 una báscula clínica de pedestal BAME calibrada que determina el peso en kg y la talla en cm.

Para evaluar la resistencia a la insulina, determinamos el EGDR, que se obtiene con la siguiente fórmula(32):

$$\text{EGDR} = 24.31 - 12.22 * (\text{Índice cintura cadera}) - 3.29(\text{hipertensión}) - 0.57(\text{HbA1c})$$

En donde a la hipertensión se le da un valor =1, si es mayor a 140/90, o un valor de 0, si la TA es menor a 140/90. Un bajo nivel de EGDR indica insulinoresistencia(32) (64).

Para evaluar el impacto de la osmolaridad, se realizó el cálculo de la osmolaridad plasmática con la siguiente fórmula aceptada internacionalmente(65) (66):

$$\text{Osm} = (2\text{Na}^+) + (\text{Glucosa}/18) + (\text{BUN}/2.8)$$

Determinamos la osmolaridad efectiva que es responsable del flujo de líquido a través de la membrana celular con la siguiente fórmula (65) (66):

$$\text{OsmE} = (2\text{Na}^+) + (\text{Glucosa}/18)$$

El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso en kg} / ((\text{Talla en m})^2)$$

Para determinar el riesgo cardiovascular se utilizó la escala de riesgo general de Framingham con la calculadora de UptoDate 2015 versión 4.0 con la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo cardiovascular} = 100 * (1 - 0.88936e^{(\text{Factor de riesgo})})$$

En donde:

$$\text{Factor de Riesgo} = (\ln(\text{Edad}) * 3.06117) + (\ln(\text{Colesterol total}) * 1.12370) - (\ln(\text{colesterol HDL}) * 0.93263) + (\ln(\text{presión arterial sistólica}) * \text{Presión arterial sistólica}) + \text{Tabaquismo} + \text{Diabetes mellitus} - 23.9802$$

En donde :

Tabaquismo =0.65451 si está presente o tabaquismo= 0 si está ausente

Diabetes mellitus=0.57367 si está presente o diabetes=0 si está ausente

XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Utilizamos las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos para establecer normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov en Graph Pad 6. Se determinaron como variables no paramétricas: edad, antecedentes heredofamiliares de diabetes, tiempo de evolución, insulina basal, insulina prandial, peso, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, sodio al estudio, sodio corregido, osmolaridad calculada, osmolaridad efectiva, potasio, cloro, glucosa preprandial, glucosa al estudio, urea, nitrógeno ureico, creatinina, HbA1c, EGDR, triglicéridos, TSH, proteínas en orina, colesterol total, aspartato amino transferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), hemoglobina, vitamina D, calcio, fósforo, calcio, riesgo cardiovascular, cintura, cadera, fvW y E-Selectina. Las variables paramétricas fueron número de pacientes con complicaciones, talla, índice de masa corporal, índice cintura/talla, índice cintura/cadera, albúmina, HDL, LDL, T4L, depuración de creatinina y plaquetas.

Con la prueba de X^2 evaluamos si existía diferencia significativa entre las variables cualitativas en pacientes con DM1 con y sin SM. Con las variables cuantitativas no paramétricas, se evaluó la diferencia de las medianas entre pacientes con DM1 con y sin síndrome metabólico con la prueba U Mann Whitney y para las variables paramétricas se utilizó la prueba de t.

Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de Spearman. Se establece significancia estadística con una $p < 0.05$. Para el análisis de los datos utilizaremos el paquete estadístico GraphPad 6.

XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes (Artículo 17).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: Los pacientes reciben de forma independiente a este estudio, una vigilancia periódica de su evolución clínica y estudios de laboratorio, de acuerdo a los protocolos de seguimiento de la clínica de DM1 y no existe beneficio directo en los pacientes al participar en el estudio.

Confidencialidad: Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado: La carta de consentimiento informado se solicitó previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. El consentimiento informado será solicitado por el investigador principal y colaboradores. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Forma de selección de participante: Incluimos a los pacientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

XIV. RESULTADOS:

Estudiamos a 67 pacientes de la clínica de diabetes tipo 1. Fueron estudiados 41 mujeres y 26 hombres, 39 con DM1 sin síndrome metabólico (DM1-SM) y 28 con DM1 y síndrome metabólico (DM1+SM) (**Figura 1-a**)

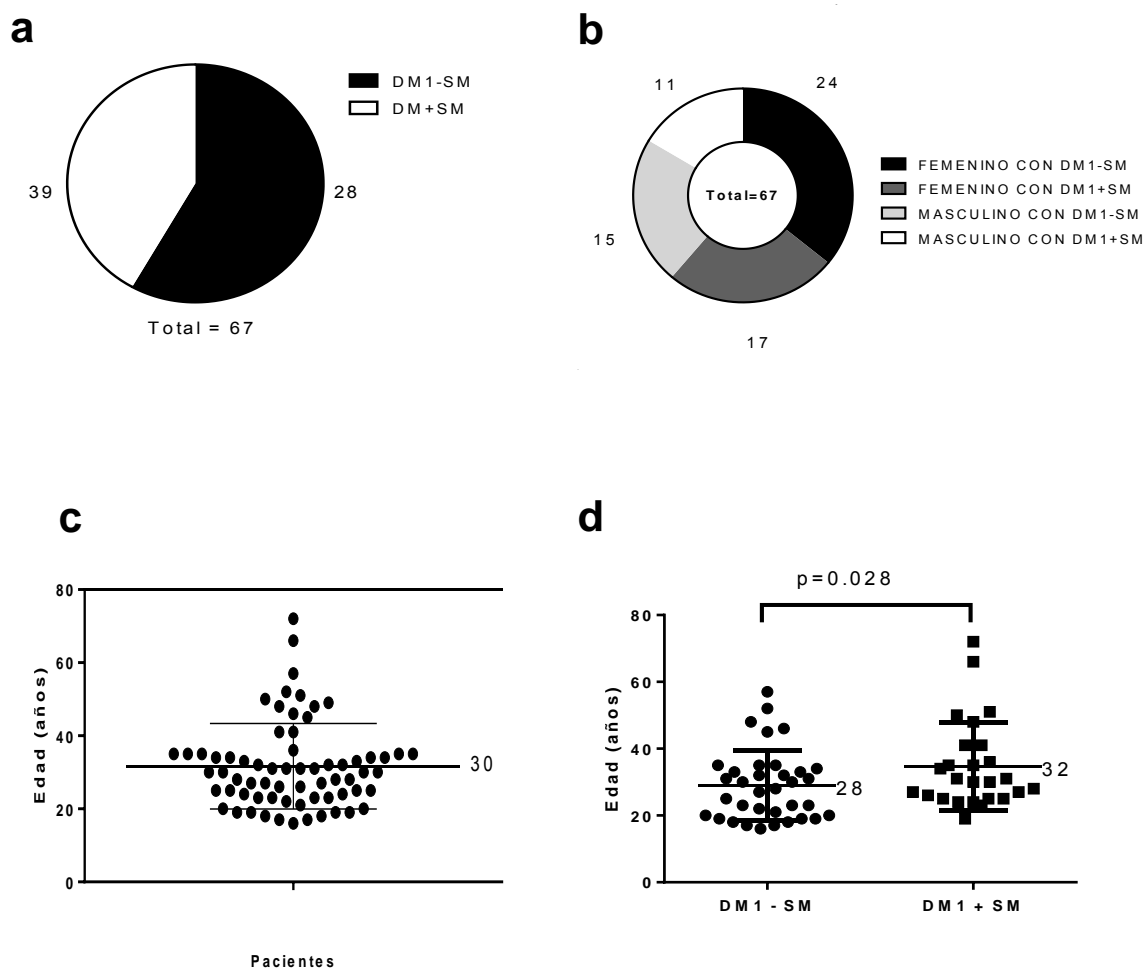


Figura 1. Distribución de la población en estudio **a.** Número de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con (DM1+SM) y sin síndrome metabólico (DM1-SM). **b.** Distribución por sexo del número de pacientes con DM1+SM y DM1-SM **c.** Distribución de pacientes por edad en los pacientes con DM1 **d.** Distribución de los pacientes por edad en los pacientes con DM1+SM y DM1-SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

La población estudiada incluyó a 41 mujeres (24 con DM1-SM y 17 con DM1+SM) y 26 hombres (15 con DM1-SM y 11 con DM1+SM) (**Figura 1-b**). La mediana de

edad fue de 30 años (Rango intercuartil (RI): 23-35 años) (**Figura 1-c**), con una diferencia de edad en los pacientes con DM1-SM que mostraron una mediana de 28 (RI: 20-34) vs 32 (26-40) en los pacientes con DM1+SM $p=0.028$ (**Figura 1-d**)

Al realizar el registro de datos, se recabaron los antecedentes familiares que podrían impactar en el riesgo cardiovascular de los pacientes; sin embargo, no encontramos diferencias en los antecedentes heredofamiliares de hipertensión,

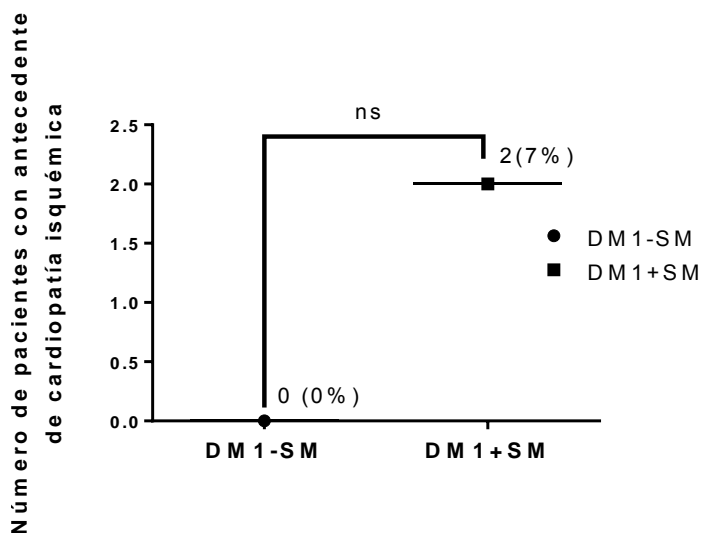


Figura 2. Número de pacientes con antecedente familiar de cardiopatía isquémica de acuerdo a la presencia o ausencia de SM en pacientes con DM1. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p<0.05$

cardiopatía, dislipidemia o diabetes entre los pacientes con DM1-SM y DM1+SM. En el interrogatorio de antecedentes personales no patológicos, no encontramos diferencia significativa en el sedentarismo que presentaban las personas con DM1-SM y DM+SM. No evidenciamos una diferencia estadísticamente significativa al interrogar

los antecedentes personales patológicos, de los cuales el hipotiroidismo estuvo presente en el 16% de la población estudiada, 13% en DM1-SM y 21% en (**Anexo 3**) DM1+SM. El 3% de los pacientes referían antecedente de cardiopatía isquémica, que representa el 0% de los pacientes con DM1-SM y 7% de los pacientes con DM1+SM, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. (**Figura 2**).

El tiempo de evolución de los pacientes con DM1-SM fue de 12 años vs. 17 años en los pacientes con DM1+SM con $p=0.036$ (**Figura 3**).

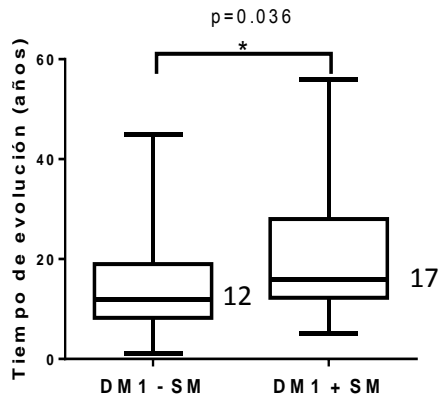


Figura 3. Tiempo de evolución de diabetes tipo 1 en pacientes con DM1-SM y DM1+SM Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

Encontramos una diferencia significativa entre los pacientes con DM1-SM y DM1+SM en el peso (63 vs 70 kg, $p=0.001$), el índice de masa corporal (23.1 vs 28.1 kg/m², $p < 0.001$), la medición de cintura (79 vs 89cm, $p < 0.001$), la cadera (95 vs 102 cm, $p=0.002$), el índice cintura/talla (48.7 vs 58, $p < 0.001$), el índice cintura/cadera (0.84 vs 0.87cm/cm, $p=0.008$). (Figura 4 a-f)

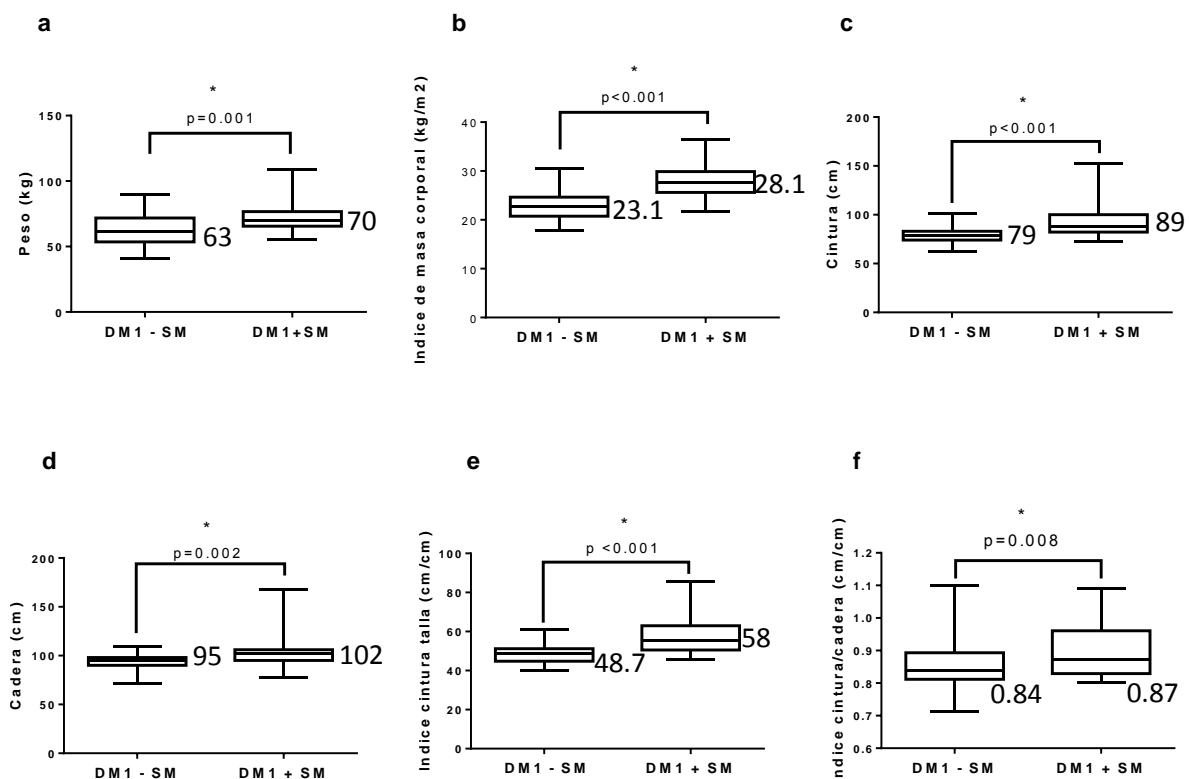


Figura 4. Medidas antropométricas en pacientes con DM1-SM yDM1+SM **a.** Peso en pacientes con DM1-SM yDM1+SM **b.** Índice de masa corporal en pacientes con DM1-SM yDM1+SM **c.** Cintura en pacientes con DM1-SM yDM1+SM **d.** Cadera en pacientes con DM1-SM yDM1+SM **e.** Índice cintura/talla en pacientes con DM1-SM yDM1+SM **f.** Índice cintura cadera en pacientes con DM1-SM yDM1+SM. Prueba t de student para Índice de masa corporal, índice cintura/talla e índice cintura/cadera, con diferencia estadística $p < 0.05$. Prueba U Mann-Whitney para peso, cintura y cadera, con significancia estadística $p < 0.05$

Observamos en los pacientes con DM1-SM la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica es menor que en los pacientes DM1+SM. ((PAS) 100 vs 124mmHg, $p < 0.001$) ((PAD) 60 vs 80mmHg, $p < 0.001$). (**Figura 5**)

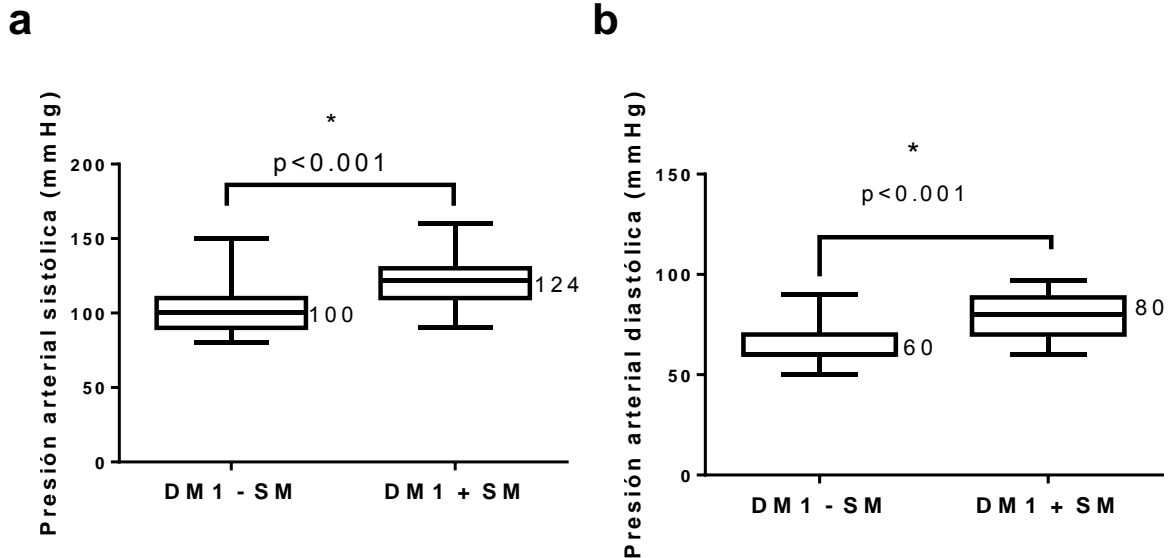


Figura 5. Presión arterial en los pacientes con DM1-SM y DM+SM. **a.** Presión arterial sistólica en pacientes con DM1-SM y DM+SM. **b.** Presión arterial diastólica en pacientes con DM1-SM y DM+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

Debido a que el perfil de lípidos forma parte de los criterios de síndrome metabólico y del seguimiento de estos pacientes en la clínica de diabetes tipo 1, se recabaron los resultados de laboratorio del perfil de lípidos del día anterior a la consulta en donde se reclutaron a los pacientes. Encontramos entre los pacientes con DM1-SM y DM1+SM una diferencia significativa en los niveles en sangre periférica de triglicéridos, (83 vs 139mg/dL, $p = 0.001$), colesterol total (166 vs 188mg/dL $p = 0.0108$) y HDL (57.5 vs 46.3 $p < 0.001$). (**Figura 6 a-c**). El colesterol LDL no forma parte de los criterios de síndrome metabólico, sin embargo es un factor importante para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y en nuestra población no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (93 vs 106.5 $p = 0.158$)

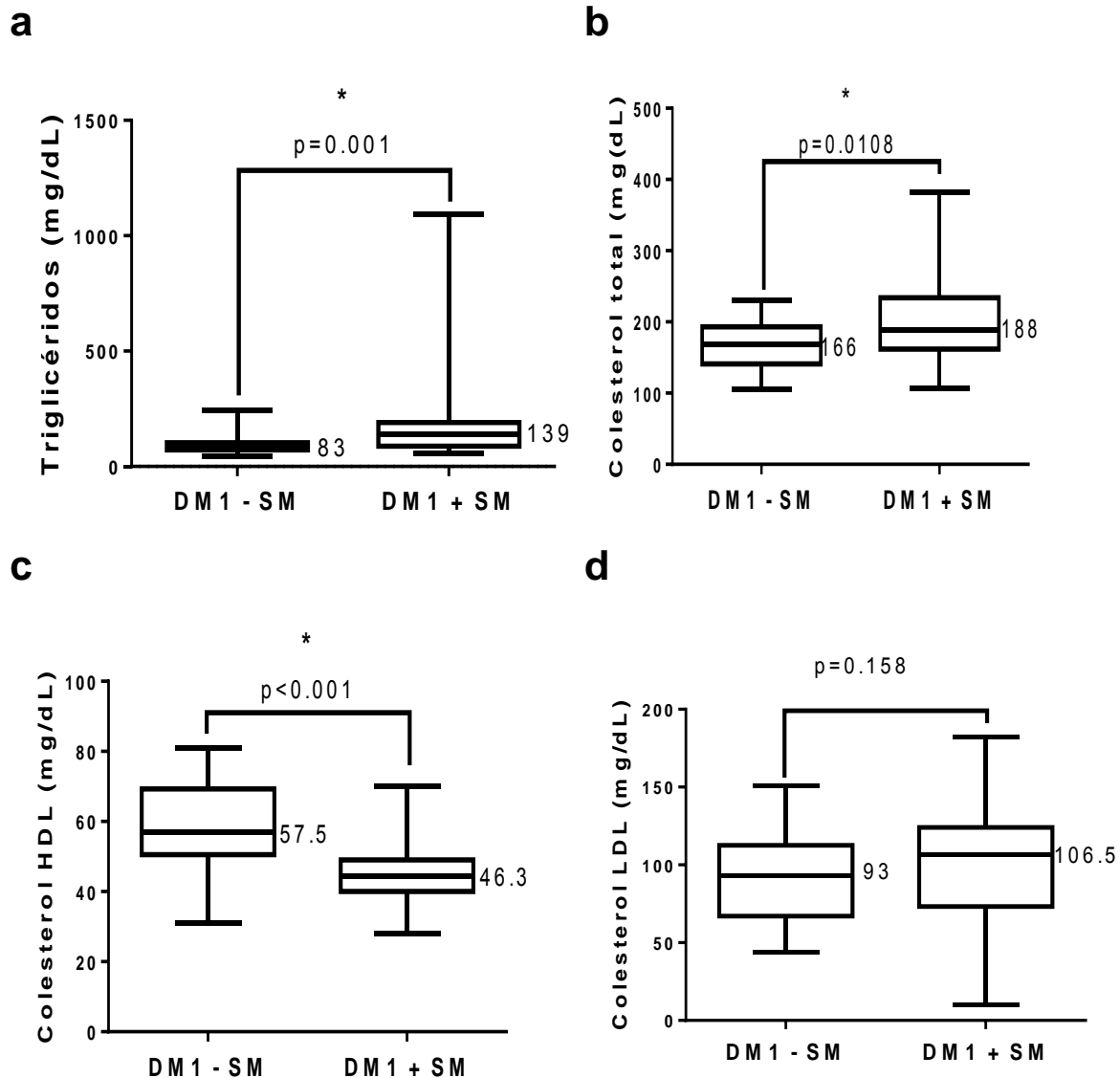
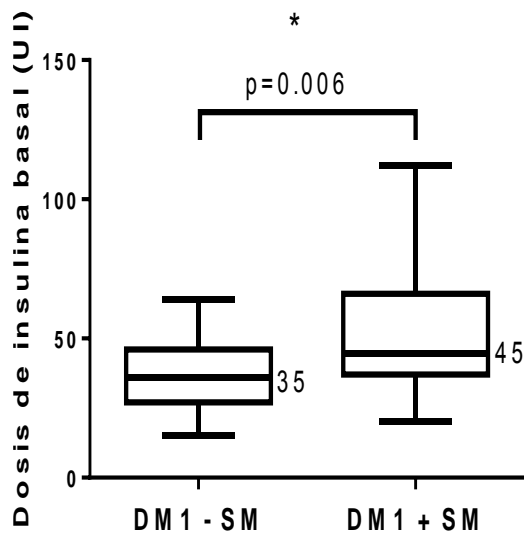


Figura 6. Perfil de lípidos en los pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. **a.** Triglicéridos en pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. **b.** Colesterol total en pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. **c.** Colesterol HDL en pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. **d.** Colesterol LDL en pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p<0.05$

En estudios previos, los pacientes con doble diabetes muestran un requerimiento de insulina más elevado; por esta razón comparamos la dosis de insulina utilizada por los pacientes con DM1- SM y DM1 + SM; encontramos una diferencia significativa en la dosis de insulina basal (36 vs 45 unidades $p=0.006$), sin embargo no hubo diferencia en la dosis de insulina de acción rápida administrada en ambos grupos. **(Figura 7 a-b)**

Consideramos comparar el control metabólico a través de la hemoglobina glicosilada de ambos grupos, sin encontrar una diferencia ($p=0.9124$). **(Figura 8)**

a



b

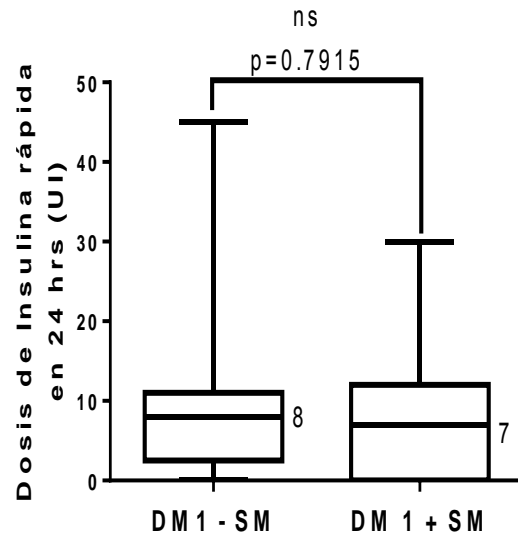


Figura 7. Dosis de insulina utilizada por los pacientes con DM1- SM y DM1 + SM **a.** Dosis de insulina basal utilizada en 24 horas en pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. **b.** Dosis de insulina rápida utilizada en 24 horas en pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p<0.05$

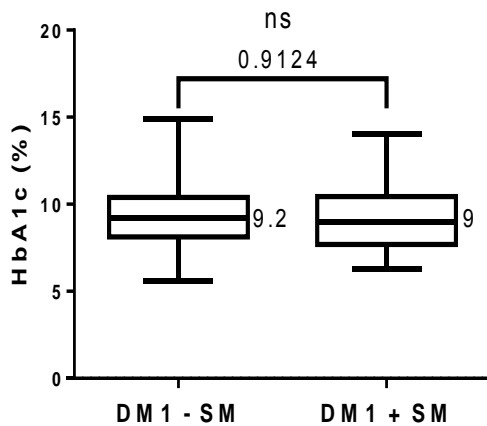


Figura 8. Hemoglobina glicosilada en los pacientes con DM1- SM y DM1 + SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p<0.05$

complicaciones (0.1 vs. 3) ($p=0.0132$) (**Figura 9**)

Para determinar si los pacientes con DM1 + SM presentan más complicaciones micro y macrovasculares que los pacientes con DM - SM, evaluamos la diferencia entre el número de pacientes que presentaban una o más complicaciones en ambos grupos, no encontramos diferencia significativa (6 vs 7, $p=0.532$); determinamos el número de complicaciones en cada grupo, encontrando que los pacientes con DM1 + SM tienen 3 o más

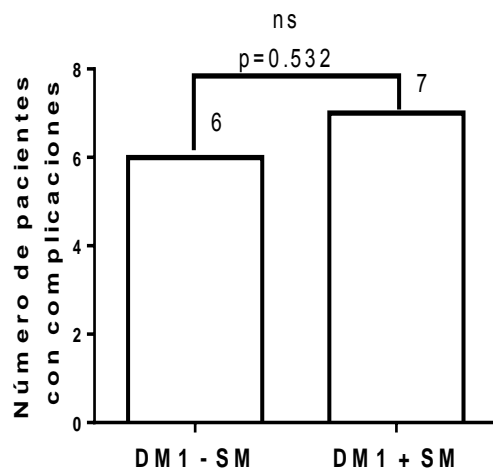
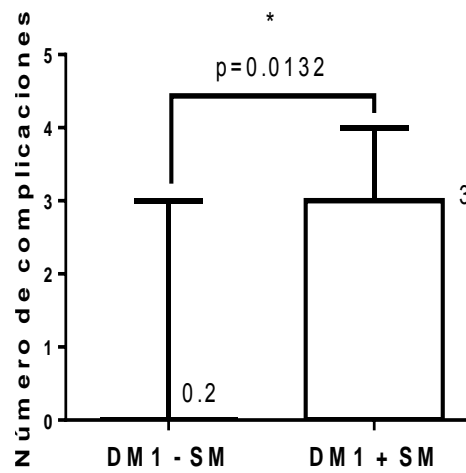
a**b**

Figura 9. Complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **a** Número de pacientes con DM1-SM y DM1+SM con complicaciones micro o macrovasculares de diabetes. **b** Número de complicaciones en personas con DM1-SM y DM1+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

La depuración de creatinina en orina de 24 horas, como marcador de enfermedad renal crónica, no tuvo diferencias significativas entre los pacientes con DM1-SM y DM1+SM (92 vs 88). La microalbuminuria se considera una manifestación de nefropatía diabética que correlaciona con el riesgo cardiovascular, en el presente estudio se pudieron evaluar proteínas en orina de 24 horas, encontrando una diferencia significativa entre pacientes con DM1-SM y DM1+SM. (0.11 vs 0.18 $p=0.001$) (**Figura 10 a-b**).

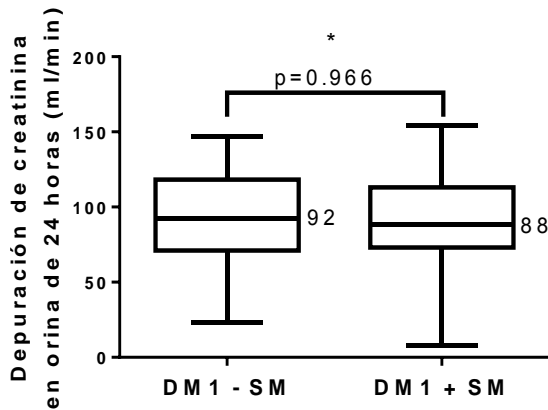
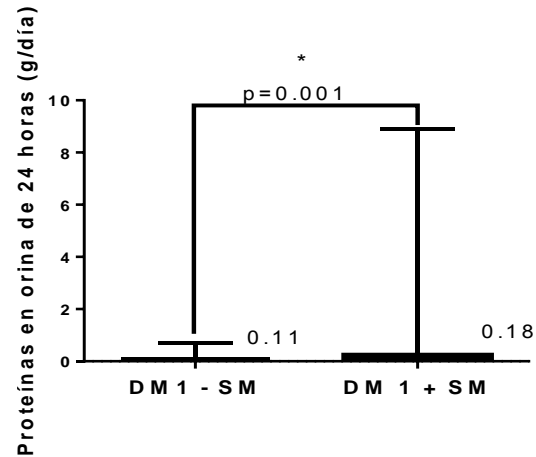
a**b**

Figura 10. Daño renal en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **a** Depuración de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **b** Proteína en orina de 24 horas en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

En esta población no realizamos biopsia hepática para determinar la presencia de esteatosis hepática, pero llama la atención una diferencia significativa en los niveles de bilirrubina total (BT 0.54 vs 0.39 $p=0.02$) y bilirrubina directa (BD) (0.15 vs 0.12 $p=0.015$) en los pacientes con DM1- SM y DM1 +SM y no encontramos diferencia entre la concentración de ALT ni en la relación ALT/ AST de los pacientes con DM1-SM y DM1+SM (**Figura11 y 12**)

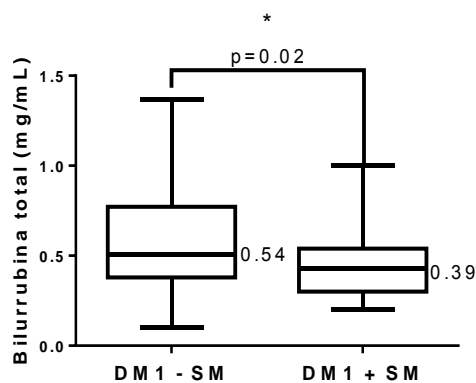
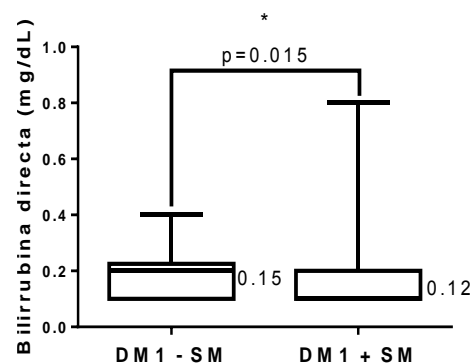
a**b**

Figura 11. Bilirrubina sérica en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Bilirrubina total en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Bilirrubina directa en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

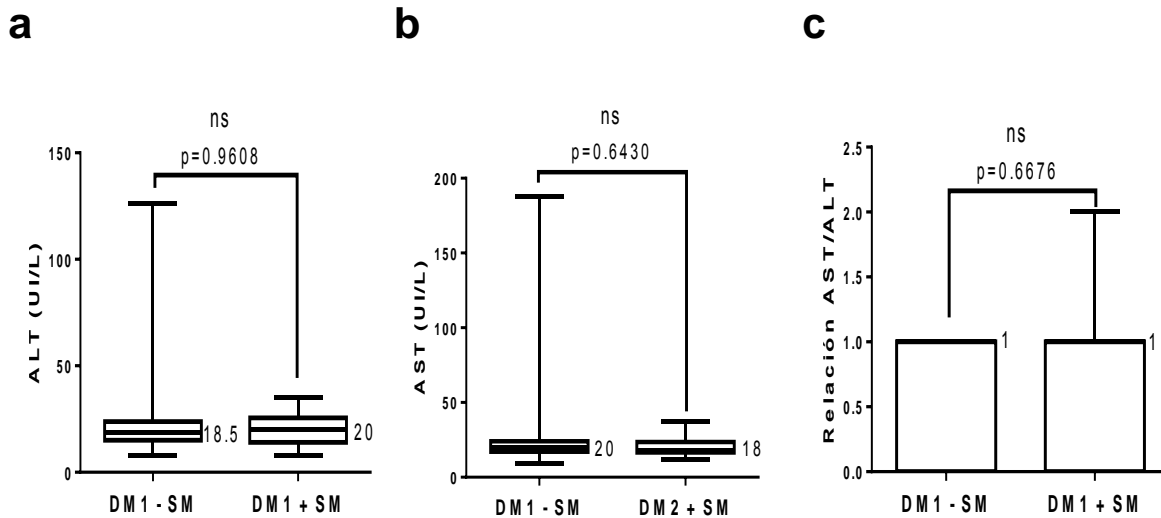


Figura 12. Transaminasas en pacientes con DM1-SM y DM+SM. **a.** ALT en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **b.** AST en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **c.** Relación AST/ALT en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

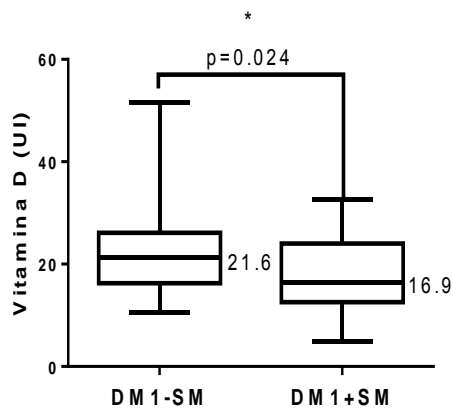
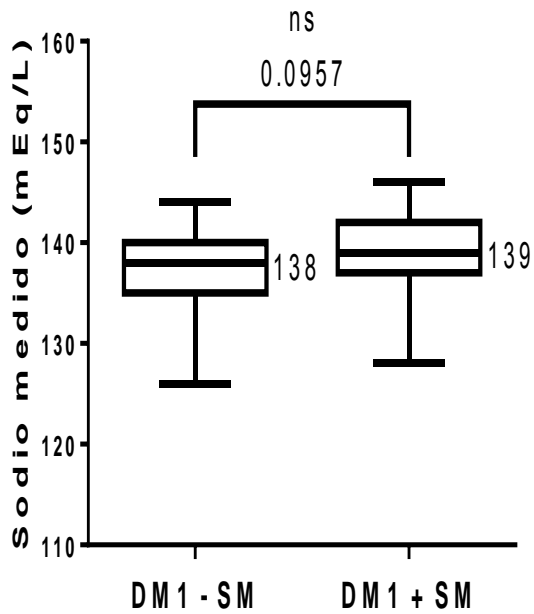


Figura 13. Concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

Encontramos en ambos grupos concentraciones bajas de vitamina D, con niveles menores en el grupo de pacientes con DM1+SM (21.6 vs 16.9 $p=0.024$). **(Figura 13).**

Una vez descritas las características generales de la población, determinamos la concentración de sodio sérico en los pacientes de ambos grupos, sin embargo no observamos una diferencia significativa en la concentración del sodio determinado (medido) (138 vs 139 mEq/L en DM1-SM y DM1+SM, $p=0.0957$) Realizamos la corrección del sodio con las fórmulas descritas en la metodología, para ajustar la concentración del sodio de acuerdo a la concentración sérica de triglicéridos y glucosa. No encontramos diferencia en la concentración de sodio corregido en pacientes con DM1-SM y DM1+SM (139 vs 139.9 = 0.1887) **(Figura 14)**

a



b

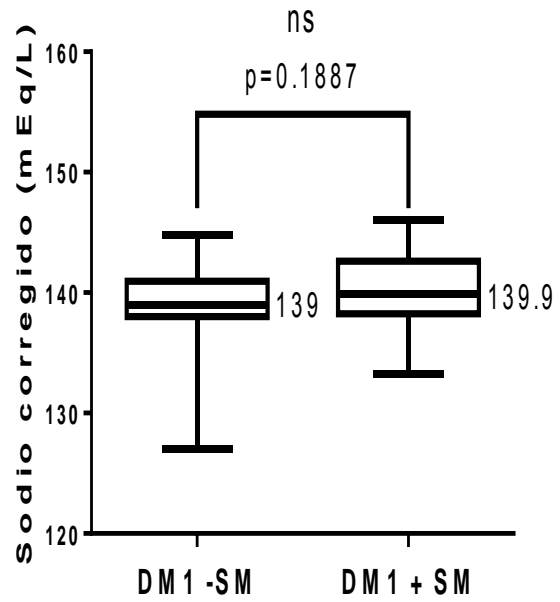


Figura 14. Concentración de sodio sérico en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **a.** Concentración de sodio medido en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. **b.** Concentración de sodio corregido con base a la concentración de triglicéridos y glucosa. Prueba U Mann-Whitney con significancia

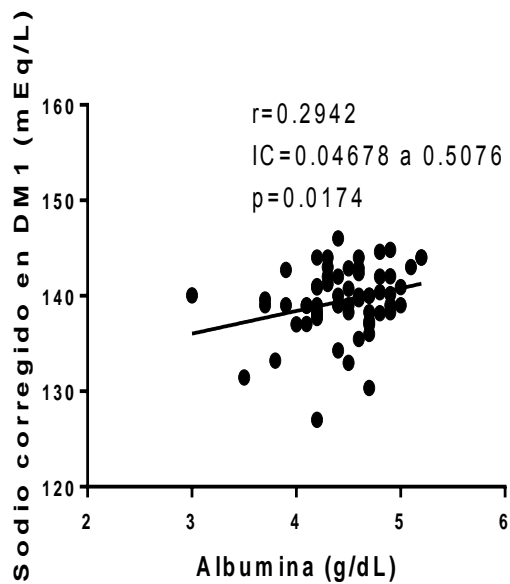


Figura 15, Correlación entre albúmina sérica y sodio corregido en pacientes con DM1 (DM1-SM y DM1+SM). Prueba de Spearman $r=0.305$ y $p=0.035$ estadística $p<0.05$

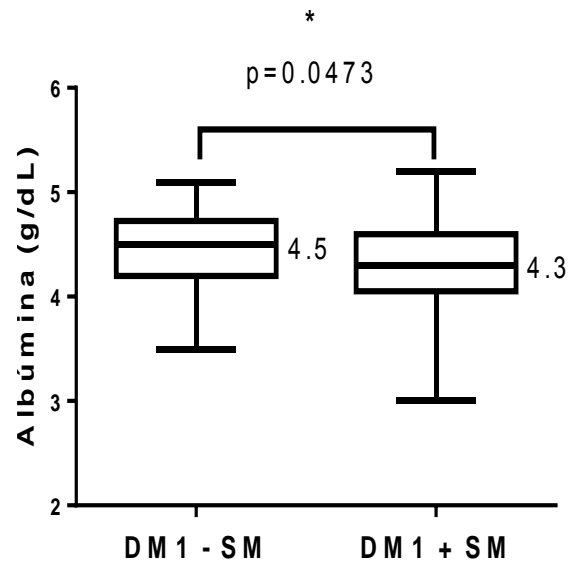


Figura 16, Concentración de albúmina sérica en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Prueba de Spearman $r=0.305$ y $p=0.035$

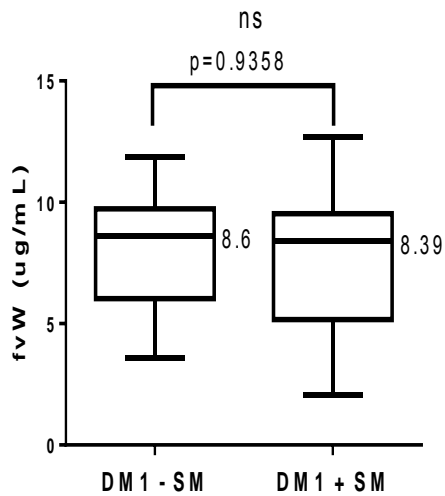


Figura 17 fvW en pacientes con DM1-SM y DM1+SM Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

Para determinar si existe una relación entre el sodio corregido y la presión oncótica, se realizó el análisis de correlación entre el sodio corregido y la concentración sérica de albúmina en los pacientes con y sin síndrome metabólico (DM1), observando que hay una baja correlación positiva ($r=0.29$, IC 0.04678-0.5076, $p=0.0174$); sin embargo, al separar los grupos de DM1-SM y DM1+SM no hubo diferencias que explicaran modificaciones en alguno de los grupos. ($p=0.0473$) (**Figura 15 y Figura 16**).

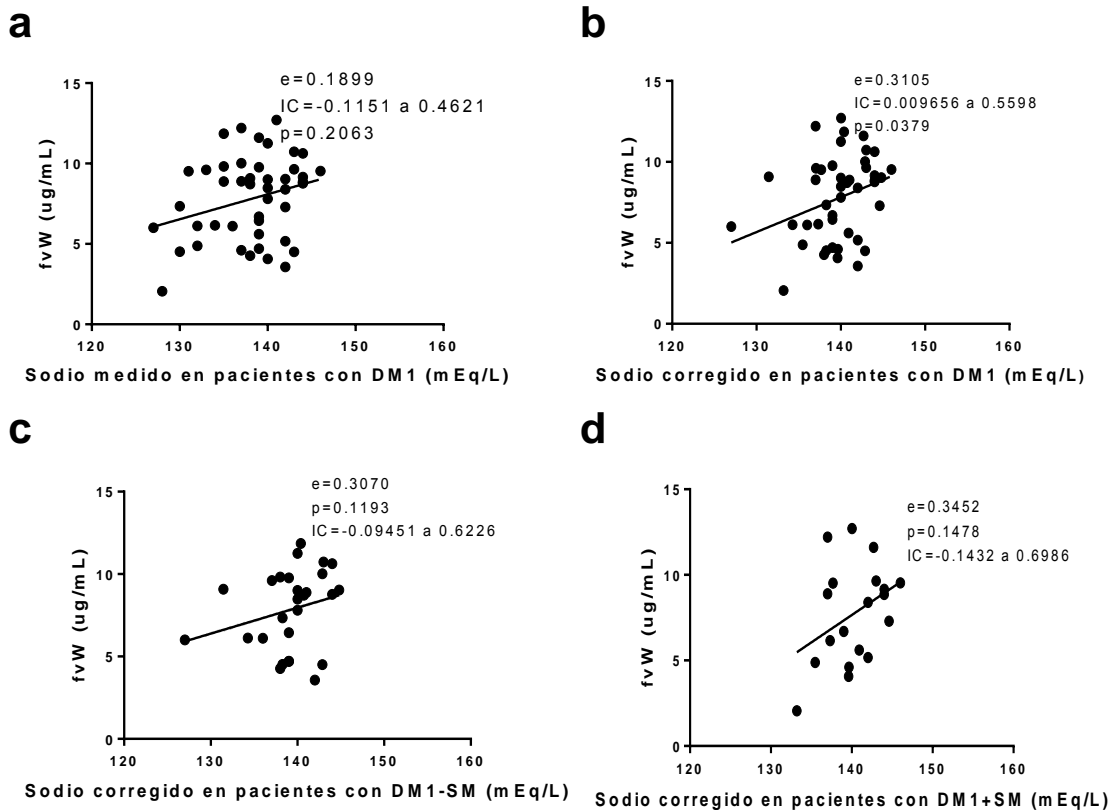


Figura 18. Correlación entre el sodio sérico y fvW. **a** Correlación entre sodio sérico medido y fvW en pacientes con DM1 **b** Correlación entre sodio corregido por glucosa y triglicéridos con fvW en pacientes con DM1 **c** Correlación entre sodio corregido en pacientes con DM1-SM. **d.** Correlación entre sodio corregido por glucosa y triglicéridos en pacientes con DM1+SM Prueba de Spearman con significancia estadística $e \geq 0.305$ y $p < 0.035$

Determinamos la concentración de fvW en pacientes con DM1-SM y DM1+SM, sin encontrar una diferencia significativa. **(Figura 17)**. Efectuamos correlaciones por prueba de Spearman. No observamos una correlación entre el sodio medido y el fvW ($r=0.1899$, IC -0.1151 a 0.4621 , $p=0.2063$) **(Figura 18 a)**; sin embargo, encontramos que existe una correlación positiva entre el sodio corregido y el fvW independientemente de la presencia de SM ($r=0.3105$, IC 0.009656 a 0.5598 , $p=0.0379$) **(Figura 18 b)**.

Al separar en grupos, los pacientes con DM1-SM no muestran una correlación entre fvW y sodio corregido ($r=0.3070$, $p=0.1193$, IC -0.09451 a 0.6226) y tampoco se observa en los pacientes con DM1+ SM. ($r=0.3452$, $p=0.1478$, IC -0.1432 a 0.6986) **(Figura 18 c-d)**

Para comprender el síndrome metabólico en pacientes con DM1, buscamos la correlación entre fvW y las características determinantes de síndrome metabólico y la resistencia a la insulina expresada por e EGDR. No encontramos correlación entre la medida de cintura y fvW ($r=0.04012$, IC -0.2614 a 0.3346 , $p=0.7912$), entre el nivel de HDL y fvW ($r=0.1565$ IC -0.1439 a 0.4346 $p=0.2990$), entre el nivel de triglicéridos y fvW ($r=-0.05670$, IC -0.3461 a 0.2426 , $p=0.750$), entre TAS y fvW ($r=0.009431$, IC -0.2932 a 0.3103 , $p=0.9510$), entre TAD y fvW ($r=0.01402$, IC $-0,2890$ a 0.3194 , $p=0.9272$) ni entre glucosa y fvW ($r=0.1570$, IC -0.1484 a 0.4350 $p=0.2975$) en los pacientes con DM1 **(Figura 19 a-f)**

Consideramos analizar la correlación entre variables que pudieron modificar los resultados, no encontramos correlación con el tiempo de evolución de la DM1 ($r=0.05983$ IC -0.2536 a 0.3619 $p=0.7031$), EGDR ($r= -0.01156$, IC -0.3058 a 0.2846 , $p=0.9385$), HbA1c ($r=0.1026$, IC -0.1986 a 0.3862 , $p=0.4924$) ni albúmina ($r=-0.1918$, IC -0.4610 a 0.1096 $p=0.1964$). Sin embargo, encontramos una correlación directa entre osmolaridad calculada ($r=0.4224$, IC 0.1452 a 0.6380 , $p=0.0031$) y osmolaridad efectiva con fvW ($r=0.3994$, IC 0.1181 a 0.6213 , $p=0.0054$) **(Figura 20)**

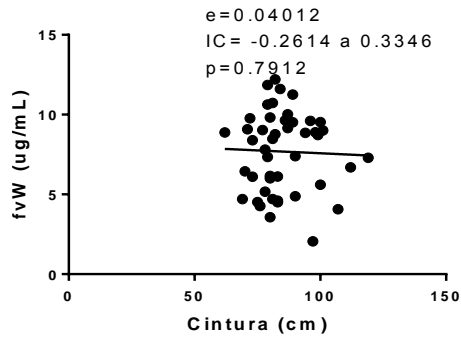
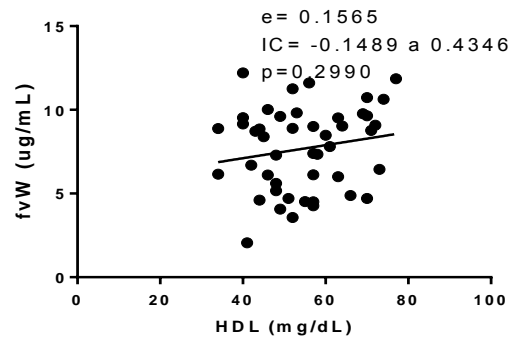
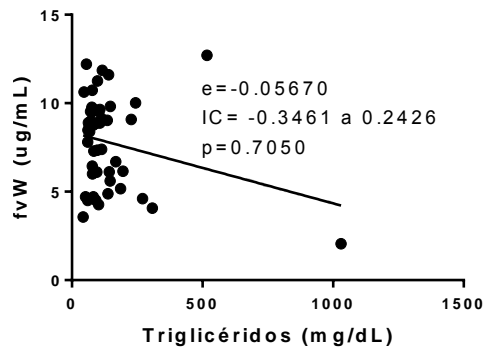
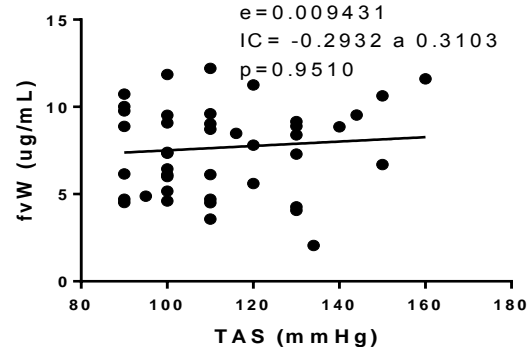
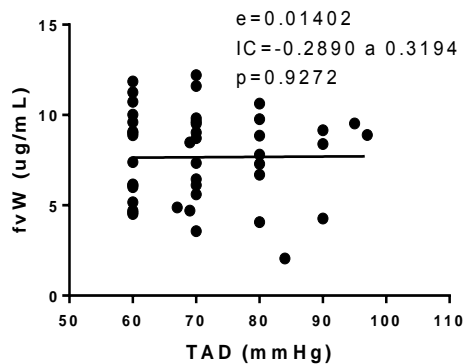
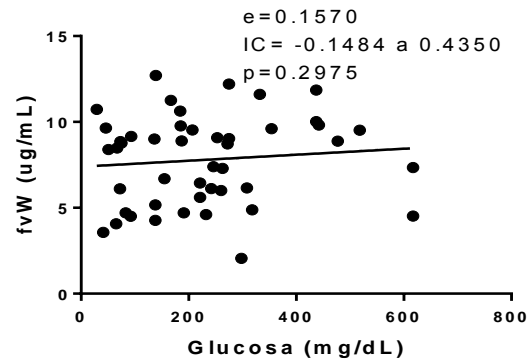
a**b****c****d****e****f**

Figura 19.Correlación entre los criterios de síndrome metabólico y fW en pacientes con DM1. **a.** Correlación entre la medida de cintura y fW. **b.** Correlación entre las concentraciones de HDL en suero y fW en plasma. **c.** Correlación entre la concentración sérica de triglicéridos y fW en plasma. **d.** Correlación entre TAS y fW **e.** Correlación entre TAD y fW **f.** Correlación entre glucosa sérica y fW. Prueba de Spearman con significancia estadística $e \geq 0.305$ y $p < 0.35$

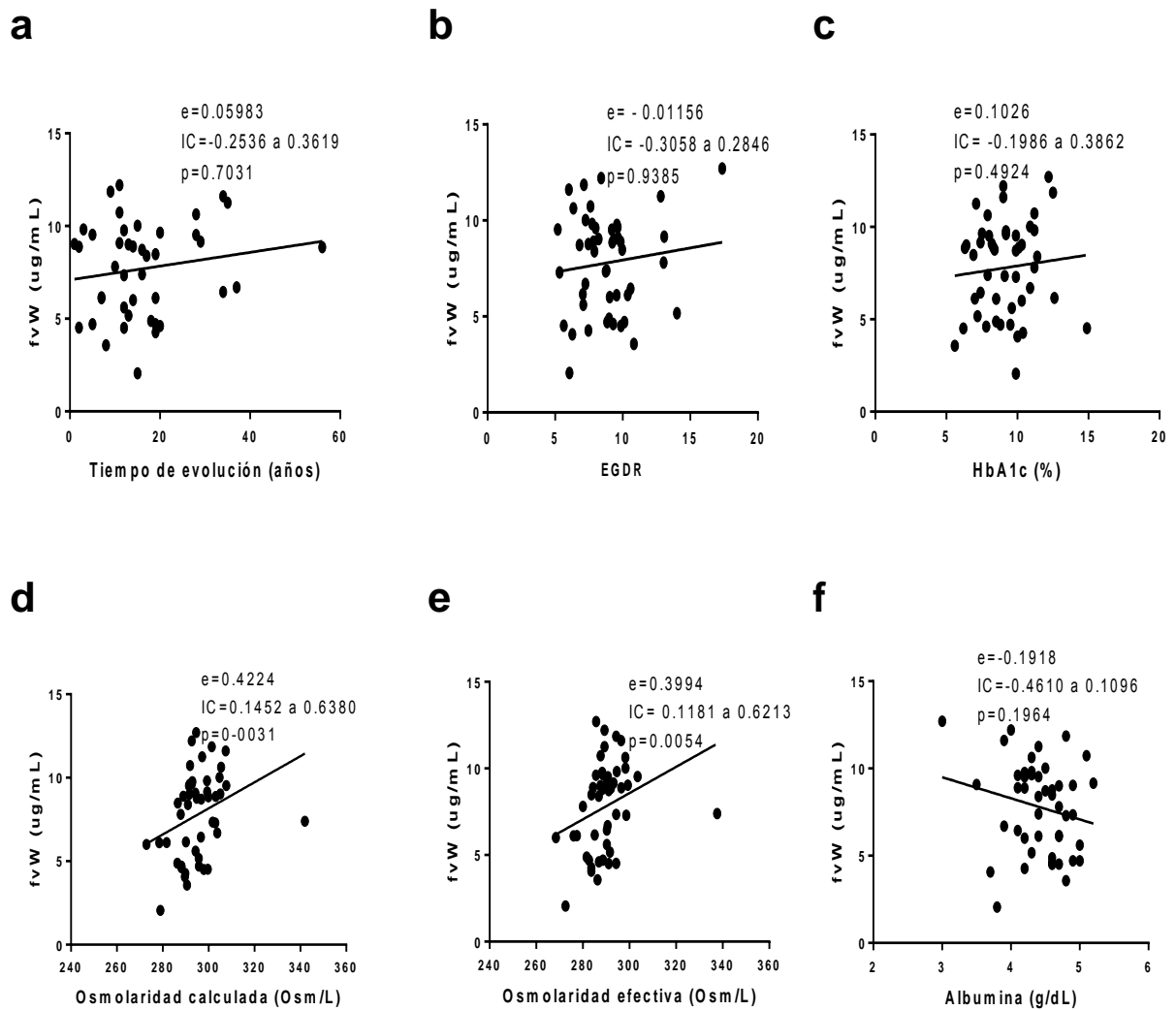


Figura 20. Correlación entre fvw y probables variables asociadas. **a.** Correlación entre tiempo de evolución y fvw. **b.** Correlación entre EGDR y fvw. **c.** Correlación entre HbA1c y fvw. **d.** Correlación entre osmolaridad calculada y fvw. **e.** Correlación entre osmolaridad efectiva y fvw.. **e.** Correlación entre Albúmina y fvw. Prueba de Spearman con significancia estadística $e \geq 0.305$ y $p < 0.035$

Debido a que el 25% de los pacientes con doble diabetes reciben estatinas, se realizó una prueba de U de Mann Whitney y un análisis de regresión logística para determinar si tenía algún efecto dicho fármaco en los niveles de fvw y no se encontró una diferencia en el fvw entre los pacientes que consumían estatinas y los que no las recibían ($p=0.8778$). **(Figura 21)**

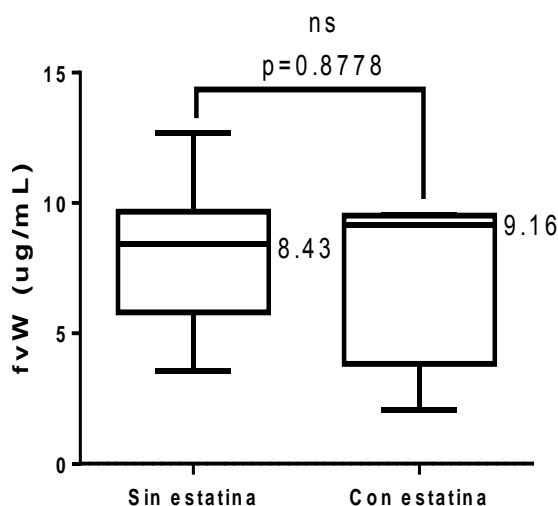


Figura 21. Concentración de fvW en plasma de los pacientes que recibían estatinas vs los pacientes sin tratamiento con estatinas. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

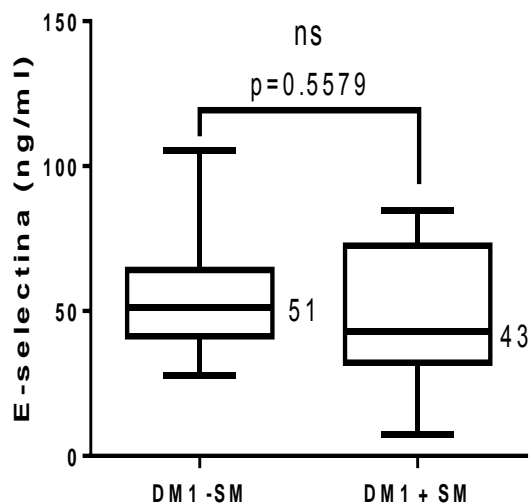


Figura 22. Concentración de E-Selectina en pacientes con DM1-SM y DM1+SM Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$

Posteriormente, evaluamos la concentración sérica de E-Selectina en pacientes con DM1-SM y DM1+SM, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos ($p = 0.5579$) (**Figura 22**).

Observamos que existe una correlación negativa entre la concentración sérica de sodio y E-Selectina en pacientes con DM1 ($r = -0.3814$, IC = -0.6370 a -0.05029 , $p = 0.0217$), siendo dicha correlación de mayor significancia estadística al realizar el ajuste del sodio sérico de acuerdo a los niveles séricos de triglicéridos y glucosa ($r = -0.3868$, IC = -0.6406 a -0.005664 , $p = 0.0198$) (**Figura 23 a-b**). Sin embargo, al dividir a la población de acuerdo a la presencia o ausencia de SM, se pierde dicha correlación negativa. (**Figura 23 c-d**).

Evaluamos la correlación entre cada criterio de síndrome metabólico y E-Selectina en los pacientes con DM1; no encontramos una correlación entre cintura, ($r = 0.01456$, IC = -0.3245 a 0.3503 , $p = 0.9328$), HDL ($r = 0.04279$, IC = -0.2990 a 0.3749 , $p = 0.8043$), triglicéridos ($r = 0.3015$, IC = -0.04009 a 0.5800 , $p = 0.0739$), TAS

($e=-0.1185$, $IC=-0.4384$ a 0.2282 , $p=0.4914$), TAD ($e=-0.1585$, $IC=-0.4708$ a 0.1892 , $p=0.3560$), glucosa ($e=0.2226$, $IC=-0.1296$ a 0.5249 , $p=0.1987$) con E-Selectina. (Figura 24 a-f)

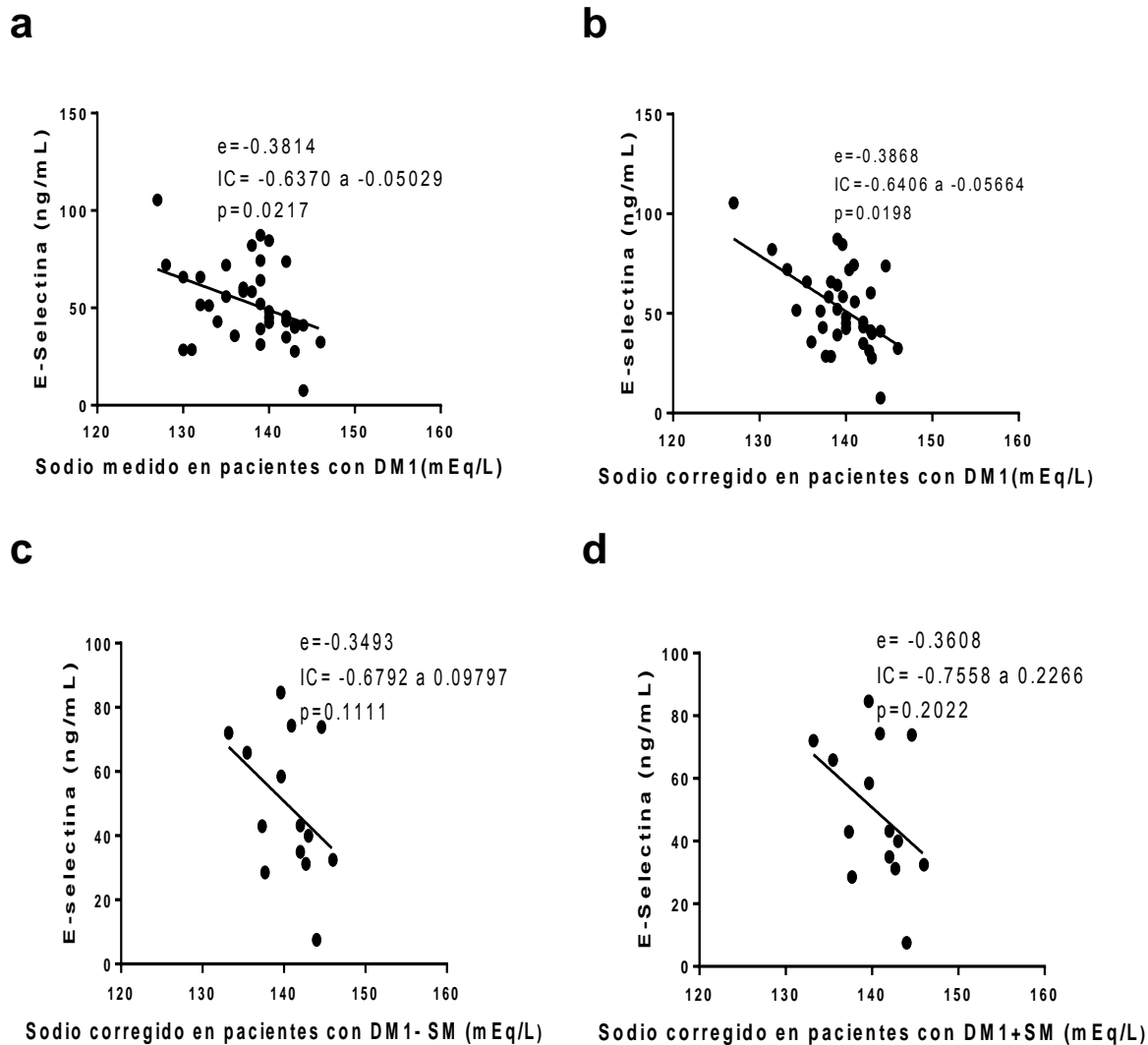


Figura 23. Correlación entre sodio y E-Selectina en pacientes con DM1 **a.** Correlación entre sodio medido y E- Selectina en pacientes con DM1 **b.** Correlación entre sodio corregido y E- Selectina en pacientes con DM1. **c.** Correlación entre sodio corregido y E-Selectina en pacientes con DM1-SM **d.** Correlación entre sodio corregido y E- Selectina en pacientes con DM1+SM. Prueba de Spearman $e=0.305$ y $p=0.035$

Se buscó la correlación de E-Selectina con tiempo de evolución ($e=-0.1854$, $IC=-0.5005$ a 0.1731 , $p=0.2938$), EGDR ($e=-0.1310$, $IC=-0.4487$ a 0.2160 , $p=0.4463$), HbA1c ($e=0.2795$, $IC=-0.06401$ a 0.5638 , $p=0.0987$), osmolaridad calculada ($e=-0.2366$, $IC=-0.5316$ a 0.1907 , $p=0.1648$), osmolaridad efectiva ($e=-0.2465$, $IC=-$

0.5392 a 0.09922, $p=0.1472$) y albúmina ($e= -0.003813$, $IC= -0.3363$ a 0.3296 , $p=0.9821$); en el presente estudio, no se encontró una correlación entre E-Selectina y las variables mencionadas. **(Figura 25 a-f)**

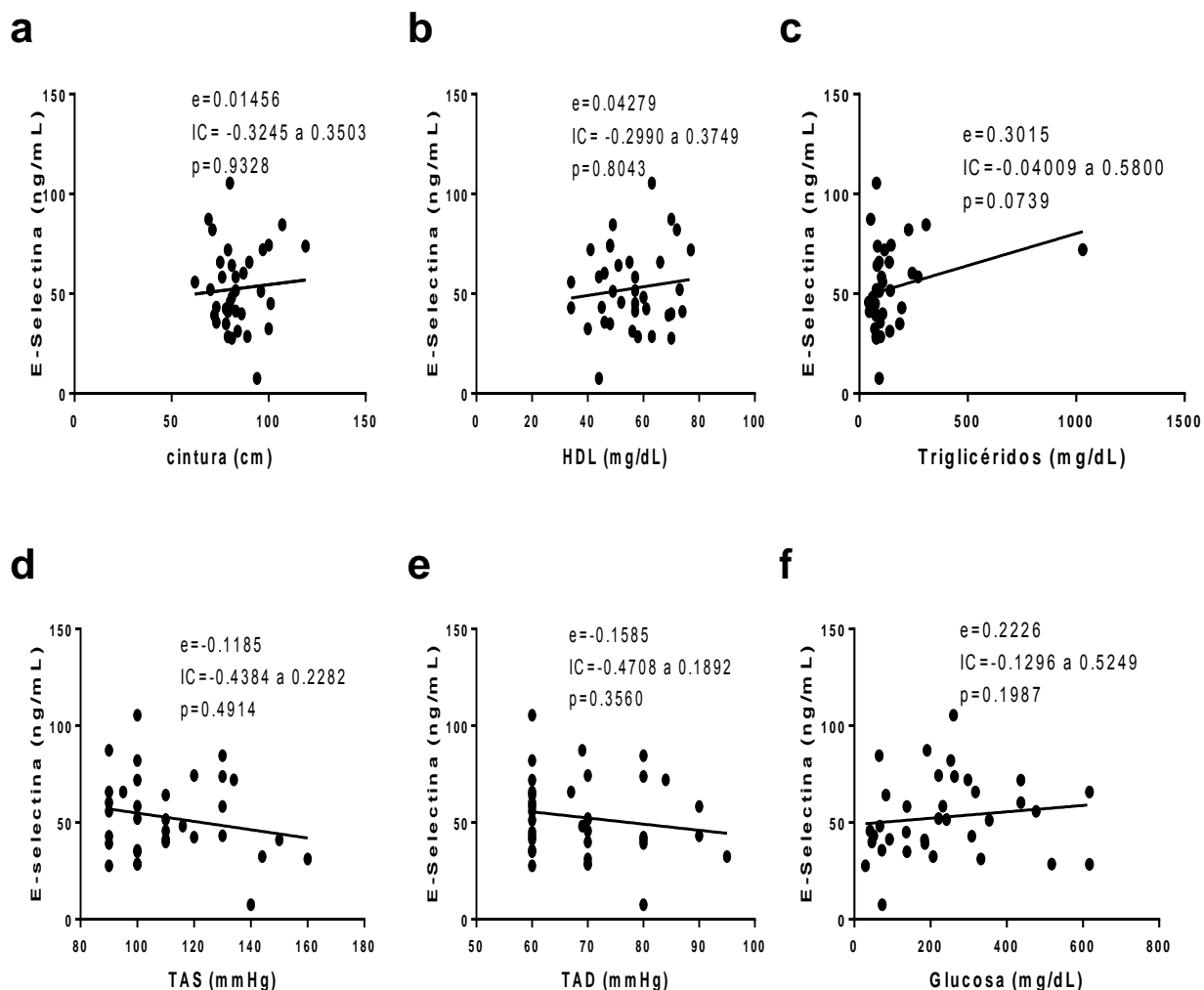


Figura 24. Correlación entre los criterios del síndrome metabólico y E-Selectina en pacientes con DM1. **a.** Correlación entre la medida de cintura y E-Selectina **b.** Correlación entre los niveles séricos de HDL y E-Selectina **c.** Correlación entre la concentración sérica de triglicéridos y E-Selectina **d.** Correlación entre TAS y E-Selectina **e.** Correlación entre TAD y E-Selectina **f.** Correlación entre Glucosa sérica y E-Selectina. Prueba de Spearman $e=0.305$ y $p=0.035$

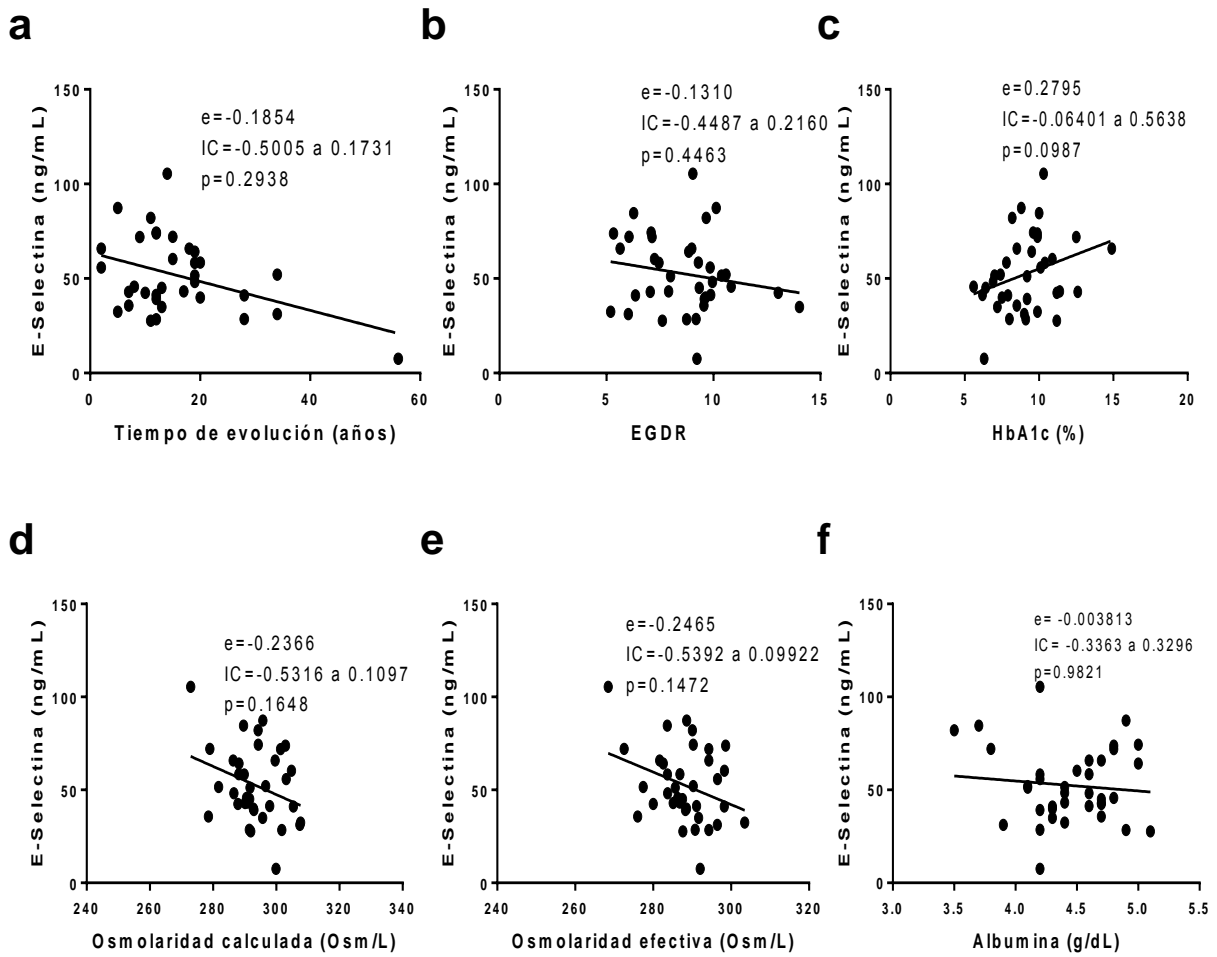


Figura 25. Correlación entre E-Selectina y probables variables asociadas. a. Correlación entre tiempo de evolución y E-Selectina. b. Correlación entre EGDR y E-Selectina. c. Correlación entre HbA1c y E-Selectina. d. Correlación entre osmolaridad calculada y E-Selectina. e. Correlación entre osmolaridad efectiva y E-Selectina. f. Correlación entre albúmina y E-Selectina Prueba de Spearman $e=0.305$ y $p=0.035$

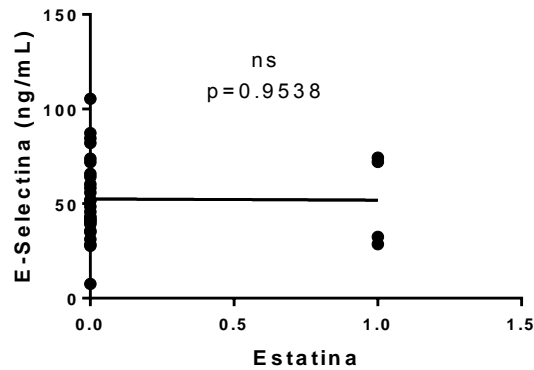


Figura 26. Análisis de regresión logística entre el consumo de Estatinas (0=No, 1=Si) y la concentración de E-Selectina en pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Significancia estadística $p < 0.05$

Debido a que existen estudios que sugieren que las estatinas disminuyen el riesgo cardiovascular y 25% de los pacientes con DM+SM recibían estatinas; hicimos un modelo de regresión logística utilizando los términos E-Selectina (cuantitativa continua) y estatinas (cualitativa dicotómica). Se encontró que el uso de estatinas no influye en la concentración de E-Selectina de forma independiente al tipo de diabetes con una $p=0.9538$ (**Figura 26**)

Calculamos el riesgo cardiovascular por la fórmula propuesta en el estudio de Framingham en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM y encontramos una diferencia significativa (0.97 vs 2.82 $p=0.005$) Se realizó un análisis de regresión lineal, encontrando una asociación entre la concentración de E-Selectina y riesgo cardiovascular, sin embargo el fWV no correlacionó con el riesgo cardiovascular calculado y la edad en este estudio no tuvo impacto en el riesgo cardiovascular calculado en esta población. (**Figura 27 a-d**)

Se graficaron las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DM1-SM y DM1+SM en modelos de dispersión para mostrar las diferencias en ambos grupos; se observa que las mayores diferencias con el riesgo cardiovascular, la proteinuria, el tiempo de evolución y la concentración de triglicéridos. Con base a que las mayores diferencias son en proteinuria y riesgo cardiovascular, se realizó una gráfica de dispersión que incluyera el número de complicaciones en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM. (**Figura 28-29**)

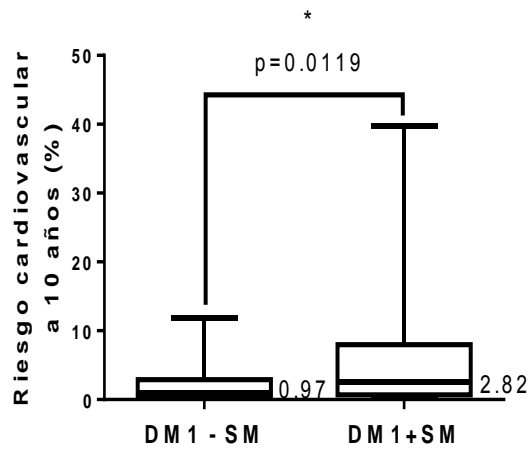
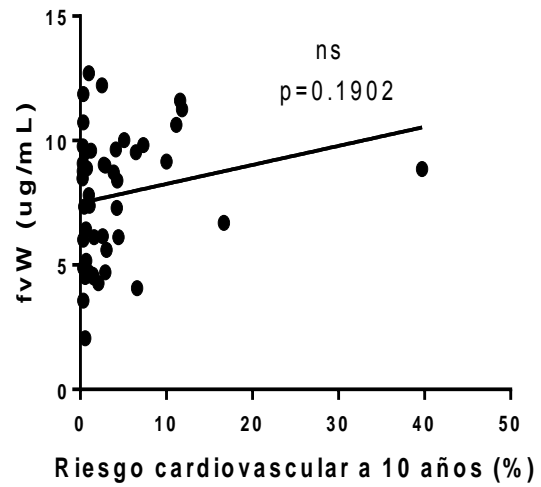
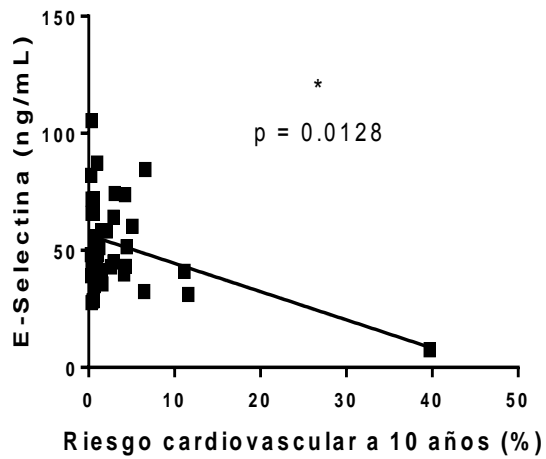
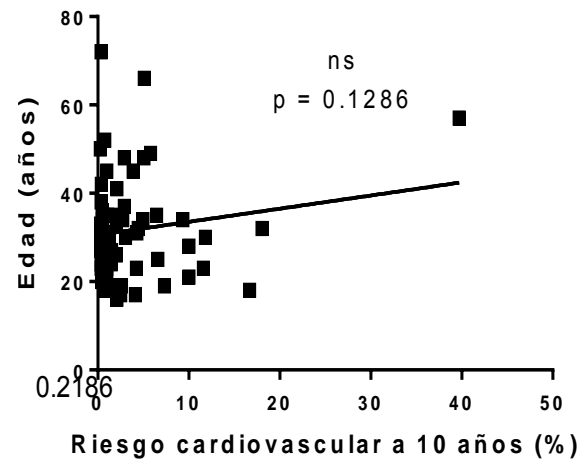
a**b****c****d**

Figura 27. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM1. **a.** Riesgo cardiovascular calculado en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM. Prueba U Mann-Whitney con significancia estadística $p < 0.05$. **b** Correlación entre riesgo cardiovascular y fW. **c** Correlación entre riesgo cardiovascular y E-Selectina. **d.** Correlación entre riesgo cardiovascular y edad.

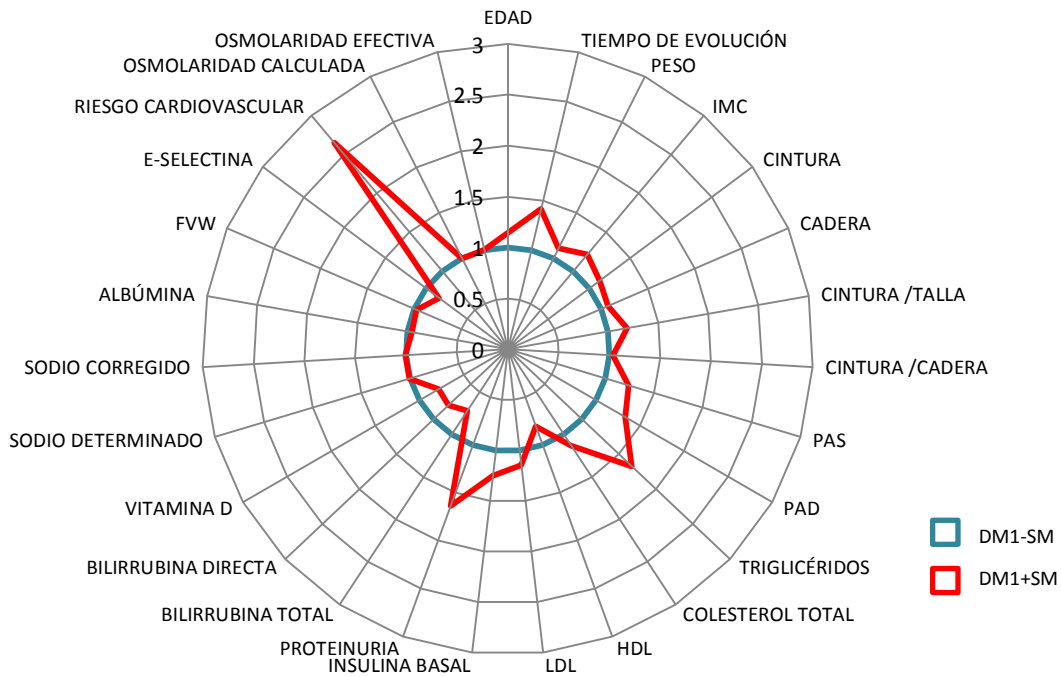


Figura 28. Gráfica de dispersión de los parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1-SM y DM1+SM

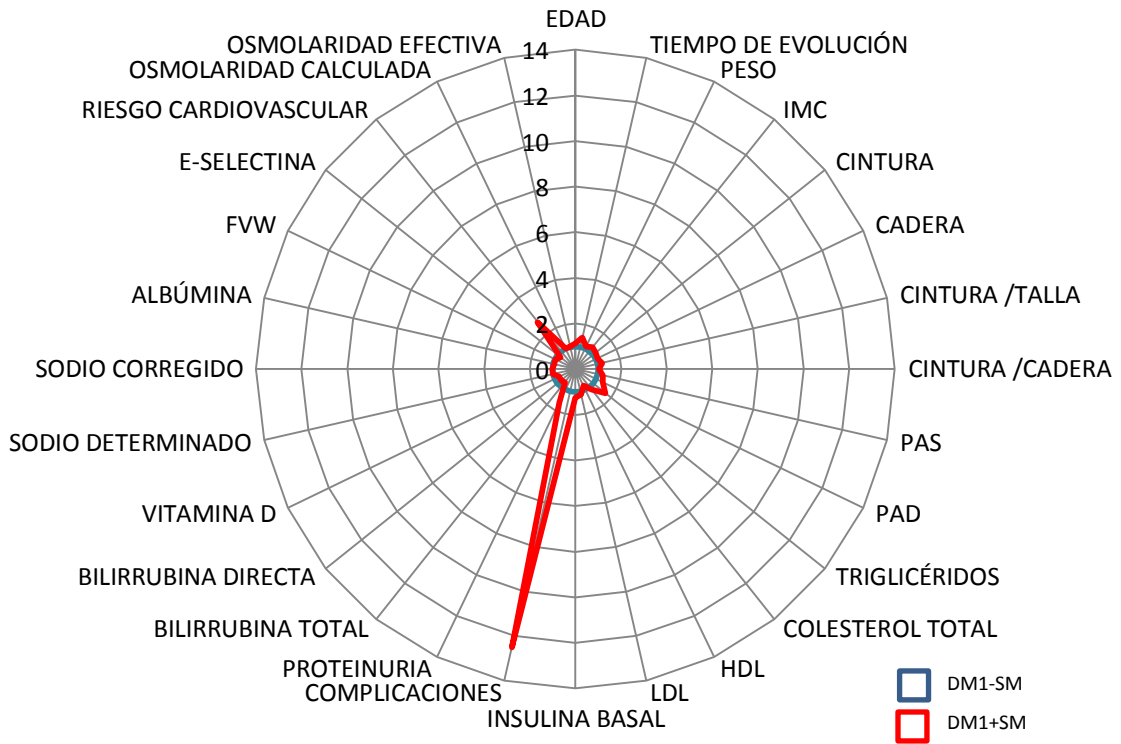


Figura 29. Gráfica de dispersión de las complicaciones, los parámetros clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1-SM y DM1+SM

Diseñamos un modelo en red que muestra las correlaciones entre los parámetros clínicos, bioquímicos y el riesgo cardiovascular en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM que muestra la presencia de correlaciones positivas estadísticamente significativas (rojo) entre el sodio corregido y el fVW, entre fVW y osmolaridad efectiva, y entre fVW y osmolaridad calculada. También se muestran las correlaciones negativas estadísticamente significativas (azul) entre sodio determinado y E-selectina y entre sodio corregido y E-Selectina. **(Figura 30)**

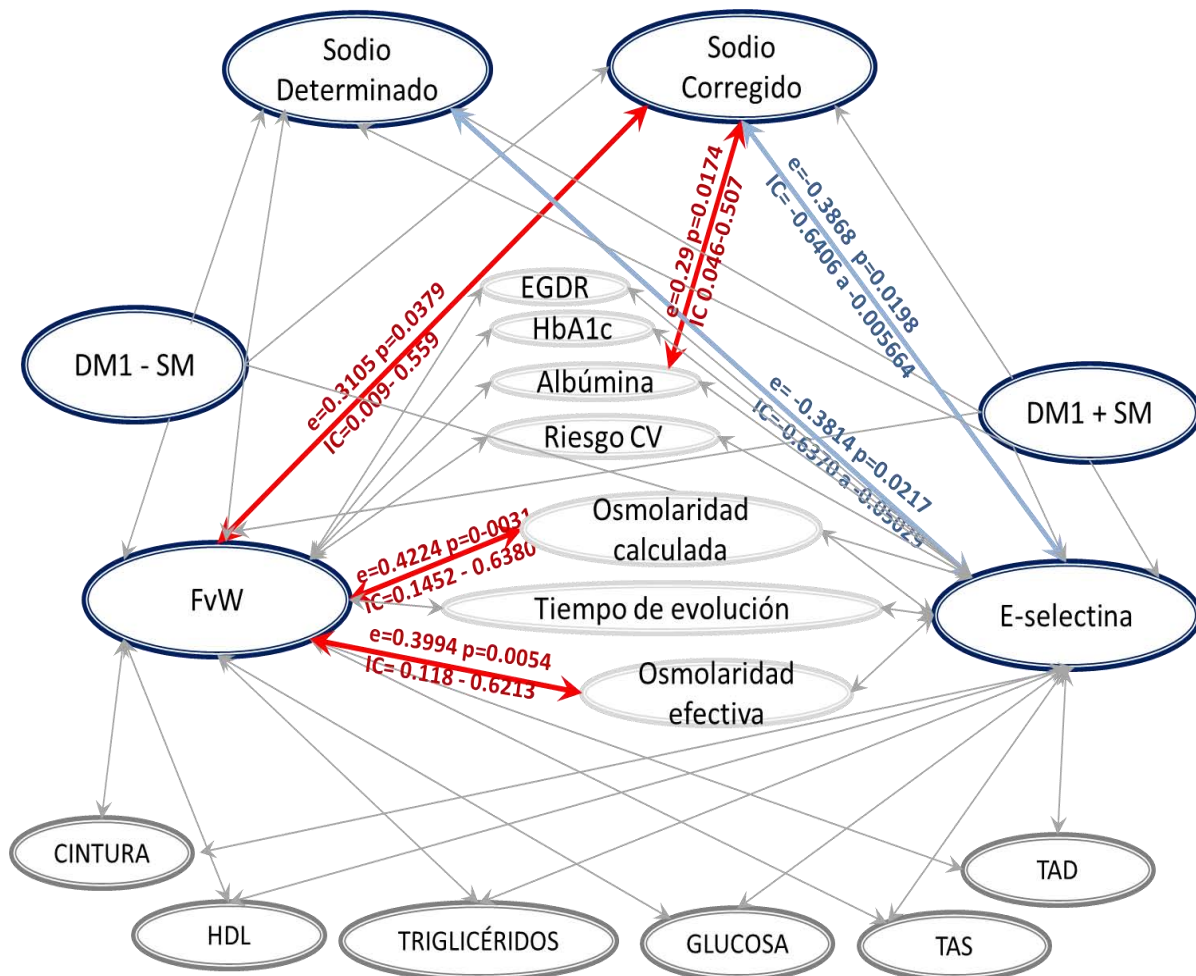


Figura 30. Modelo en red de correlaciones en los pacientes con DM1-SM y DM1+SM En rojo se muestran las correlaciones positivas estadísticamente significativas, en azul se observan las correlaciones negativas estadísticamente significativas y en gris las correlaciones no significativas.

XV. DISCUSIÓN

El síndrome metabólico es un problema de salud pública a nivel mundial, que se está presente también en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. La presencia de síndrome metabólico involucra la resistencia a la insulina, que fue descrita por Harold Himsworth en los pacientes con diabetes tipo 2. Esto llevó a acuñar el término de doble diabetes, al coexistir dos fenómenos que contribuyen a la hiperglucemia; la insuficiencia cuantitativa de insulina y la resistencia a la insulina, lo cual impacta directamente en la mortalidad. (67) (68) (30)(26) La alta ingesta de sodio epidemiológicamente se asocia a riesgo cardiovascular, este último se puede evaluar mediante marcadores de activación endotelial como fvW y E-Selectina.(3)

En el presente estudio, analizamos a 67 pacientes de la clínica de diabetes tipo 1. Fueron estudiados 41 mujeres y 26 hombres, 39 con DM1-SM1 y 28 con DM1+SM, la moda de la edad fue 40 años; sin embargo llama la atención una edad y un tiempo de evolución mayor en los pacientes con doble diabetes, lo que puede reflejar que el fenómeno es dependiente del tiempo. En nuestro estudio, observamos que los pacientes con DM1+SM reciben dosis más altas de insulina basal que los pacientes con DM1-SM; no obstante no hay diferencia en el control glucémico entre ambos grupos. Se sabe que la insulina tiene como efecto adverso el incremento ponderal, sin embargo este estudio no permite conocer si el síndrome metabólico sólo depende del tiempo de evolución, si fue desencadenado por la exposición acumulativa a mayores dosis exógenas de insulina o si el uso de mayores dosis de insulina únicamente refleja la presencia de resistencia a la insulina. Por otra parte, llama la atención que en nuestra población no había enfermedad cardiovascular en los familiares de línea directa de los pacientes con DM1-SM, mientras que 3 pacientes con DM1+SM refirieron el antecedente familiar de enfermedad cardiovascular, que muestra una diferencia estadísticamente significativa, lo cual puede reflejar que estos pacientes si tienen una predisposición genética. La mayoría de los pacientes refirieron no recordar si sus familiares presentaban más de dos criterios de síndrome metabólico en el interrogatorio dirigido y en la historia clínica encontrada en el expediente, contando con pocos

datos, se realizó el análisis estadístico y no encontramos diferencia significativa, pero ante un probable sesgo de memoria, no podemos realizar conclusiones al respecto.

Fue evidente que los pacientes con DM1-SM tienen un peso, índice de masa corporal, cintura, cadera, índice cintura/cadera, índice cintura/talla, presión arterial, triglicéridos, colesterol total y LDL menor al de los pacientes con DM1+SM y un HDL mayor, debido a que forman parte del espectro de criterios diagnósticos.

La diabetes mellitus puede tener complicaciones crónicas micro y macrovasculares; la aparición de las complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía, puede retrasarse con el adecuado control glucémico, aunque no hay evidencia que soporte que el control glucémico apropiado disminuya la aparición de complicaciones macrovasculares como infarto agudo del miocardio y enfermedad vascular cerebral. No obstante, el control de otros factores de riesgo cardiovascular que componen al síndrome metabólico si puede impactar en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (35) (16). Por esta razón, de forma dirigida interrogamos, exploramos físicamente y revisamos notas del expediente clínico de oftalmología y estudios de conducción nerviosa, en búsqueda de complicaciones micro y macrovasculares y observamos que no hay una diferencia significativa en el número de pacientes con complicaciones entre ambos grupos, pero observamos que los pacientes con DM1+SM presentan mayor número de complicaciones por paciente, sin embargo, este efecto puede deberse al mayor tiempo de evolución que presentan los pacientes con DM1+SM en nuestra muestra; además, debemos recordar que excluimos pacientes con depuración de creatinina baja y eso no permite evaluar las complicaciones e incluso esta decisión es la causa de que no encontráramos diferencias en la depuración de creatinina de ambos grupos, aunque si encontramos una proteinuria mayor en los pacientes con DM1+SM, que constituye uno de los datos iniciales de nefropatía diabética.

Otra complicación del síndrome metabólico es la esteatosis hepática, cuyo diagnóstico definitivo se realiza por biopsia y no contamos con este dato debido a

que se trata de un procedimiento invasivo que no se realiza rutinariamente en la clínica de diabetes tipo 1; sólo contamos con 2 ultrasonidos hepáticos de todos nuestros pacientes, por lo que se buscó si existía elevación de enzimas hepáticas en las pruebas de laboratorio que se realizan los pacientes rutinariamente y sólo encontramos criterios que sugirieran esteatosis hepática no alcohólica en una paciente. Los pacientes con esteatosis hepática muestran habitualmente bilirrubinas normales, pero en este estudio fue evidente una menor concentración de bilirrubina total y directa en los pacientes con SM, que debe ser analizada. El mayor marcador de esteatosis es la elevación de ALT y AST con un predominio de ALT evidente al encontrar una relación AST/ALT menor de 1. Sólo un paciente con DM1-SM tuvo elevación de las transaminasas, sin alteración en la relación AST/ALT y un paciente con DM+SM presentó una ALT baja, que condicionó pérdida de la relación AST/ALT, pero no hubo diferencias significativas en ambos grupos ni algún dato que sugiriera mayor esteatosis hepática en DM1 con y sin SM.

Encontramos que a pesar de que los pacientes con DM1+SM muestran un riesgo cardiovascular calculado mayor que los pacientes con DM1-SM, no hubo una diferencia estadísticamente significativa del fW en ambos grupos y no es posible aseverar que el fW traduce el riesgo cardiovascular por el diseño del mismo por este motivo, podría no ser de utilidad en esta población el fW como un marcador de riesgo y se requieren más estudios longitudinales a largo plazo que permitan evaluar a este marcador en pacientes con estas características. En este estudio no hubo correlación entre la cantidad de sodio sérico medido y el fW. Sin embargo sí existe una correlación entre el sodio corregido y el fW que podría condicionar un estado de hipercoagulabilidad en humanos, como se había documentado previamente en ratón, y esto da pie a realizar nuevos estudios epidemiológicos sobre el consumo de sodio y trombosis que permitan realizar recomendaciones sobre la ingesta de sodio o uso de diuréticos y soluciones parenterales en pacientes con estados protrombóticos(69).

Al analizar la correlación de fW con la presencia o ausencia de síndrome metabólico forma dependiente al tipo de diabetes, se perdió la correlación,

probablemente porque la “n” no fue la suficiente en cada grupo. De acuerdo a nuestro estudio, el fvW no se modificó por ninguno de los criterios de síndrome metabólico ni por tiempo de evolución, EGDR y el control metabólico definido por la HbA1c. También observamos que el fvW correlaciona positivamente con la osmolaridad calculada y efectiva, fenómeno que es reflejo de la concentración sérica de sodio, siendo que no observamos correlación con la glucosa y el fvW que determina en gran medida la osmolaridad sérica. En un análisis de regresión logística no se modificó el fvW por las estatinas, a pesar de que se le han atribuido propiedades que disminuyen el riesgo cardiovascular.

Al analizar la concentración de E-Selectina soluble en suero, no se observaron diferencias en las concentraciones de dicha molécula entre pacientes con DM1-SM y DM+SM y no se observó una correlación entre sodio corregido o medido al analizarlos individualmente por grupos de DM1-SM y DM1+SM. Al unir a todos los pacientes de DM1 en un grupo, sí encontramos una correlación negativa entre E-Selectina y sodio corregido y sodio determinado. Lo anterior, se debe muy probablemente a que el sodio se relaciona con la concentración de E-Selectina de forma independiente a la presencia de síndrome metabólico, pero la “n” de nuestro estudio parece ser insuficiente para demostrar este fenómeno. En estudios previos E-Selectina se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular; la ingesta de sodio elevada confiere un mayor riesgo cardiovascular. En este estudio se descarta la hipótesis general, debido a que hubo una correlación negativa de E-Selectina con el sodio corregido y aunque si existe una correlación con fvW y el sodio corregido, parecen ser fenómenos independientes los que favorecen la concentración sérica de E-Selectina y plasmática de fvW. También se ha descartado la hipótesis particular debido a que, aún después de corregir el sodio, no encontramos diferencias en las concentraciones de sodio, fvW ni E-Selectina entre los pacientes con DM1 con y sin síndrome metabólico.

Se desconoce el mecanismo por el cual observamos la correlación inversa entre E-Selectina y sodio corregido en este estudio, por lo que se requieren estudios in vitro en monocapa endotelial para evaluar el fenómeno. Existen estudios que sugieren que la hipernatremia puede modificar la expresión genética a través de

su unión a kinasas sensibles a sal que modifican la actividad de factores de transcripción(59)(58) (59) (70) .En este estudio llama la atención que al igual que el fvW, E-Selectina no correlacionó con el riesgo cardiovascular calculado; esta disociación pone en claro que deben realizarse estudios para validar una escala que implique herramientas apropiadas de validación de riesgo cardiovascular en esta población. Las mediciones realizadas en este proyecto pueden ser de referencia para estudios longitudinales de evaluación de riesgo en estos pacientes.

XVI. CONCLUSIONES

El sodio puede contribuir a un estado procoagulante por la agregación plaquetaria mediada por fvW en pacientes con DM1; debido a la forma de secreción del fvW, podría ser a través de la modificación del potencial de membrana y la exocitosis en las células endoteliales, fenómeno que sólo se ha documentado con los flujos de calcio transmembranal en el endotelio. Este efecto no depende de los criterios aceptados de síndrome metabólico como la concentración sérica de triglicéridos, HDL, obesidad central y presión arterial.

El papel del sodio en la regulación de actividad transcripcional de E- selectina es un tema de interés actual que debe ser verificado experimentalmente en modelos de DM1 con síndrome metabólico.

XVII. LITERATURA CITADA

1. Himsworth HP. DIABETES MELLITUS. *Lancet*. 1936 Jan;227(5864):127–30.
2. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is “double diabetes” and what are the risks? *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1462–70.
3. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):624–34.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37 Suppl 1(Supplement_1):S81–90.
5. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2002 Apr;23(4):373–8.
6. International diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 6th Edition*. 6th ed. Brussels, Belgium; 2013.
7. Summary of revisions to the 2014 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37 Suppl 1(Supplement_1):S4.
8. Kim SH. Measurement of insulin action: a tribute to Sir Harold Himsworth. *Diabet Med*. 2011 Dec;28(12):1487–93.
9. Wherrett DK. Trials in the prevention of type 1 diabetes: current and future. *Can J diabetes*. 2014 Aug;38(4):279–84.
10. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):69–82.
11. Wherrett DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. NIH Public Access; 2009 Dec 1;38(4):777–90.
12. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2006 Jul 18;175(2):165–70.
13. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Dec;41(4):679–94.
14. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000 Oct;23(10):1516–26.

15. Gómez-Díaz RA, Pérez-Pérez G, Hernández-Cuesta IT, Rodríguez-García JDC, Guerrero-López R, Aguilar-Salinas CA, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2012 Nov 1;35(11):e77.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2012 Jun 1;35(6):1364–79.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595–607.
18. Lindsay RS, Howard B V. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2004 Mar;4(1):63–8.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
20. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442–3.
21. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539–53.
22. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 9(3):237–52.
23. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 366(9491):1059–62.
24. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):398–404.
25. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug;8(8):476–85.
26. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and

diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008 Jun 7;371(9628):1927–35.

27. Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. [Metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Apr 5;130(12):466–70.
28. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982 Sep;31(9):795–801.
29. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982 Oct;23(4):313–9.
30. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for “double diabetes”. *Lancet*. 1991 Mar 9;337(8737):361–2.
31. Ferreira Hermosillo A, Vargas Ortega G, González Virla B, Mercado Atri M, Molina Ayala M. [Prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with type 1 diabetes (DM1)]. *Gac Med Mex*. 2012 Jan;148(2):137–43.
32. Maraver M, Mias E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. *Av Diabetol*. 2001;17:179–86.
33. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):306–14.
34. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):2019–24.
35. Group. DC and CTR. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995 Aug;44(8):968–83.
36. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(2):370–8.
37. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):610–4.

38. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov 27;288(5789):373–6.
39. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006 Jan;1:297–329.
40. Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Sep;13(9):621–34.
41. Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology*. 1992 Dec;77(4):543–9.
42. Garg P, Rabelink T. Glomerular proteinuria: a complex interplay between unique players. *Adv Chronic Kidney Dis*. NIH Public Access; 2011 Jul 1;18(4):233–42.
43. Rabelink TJ, de Boer HC, van Zonneveld AJ. Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. Nature Publishing Group; 2010 Jul 25;6(7):404–14.
44. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science*. 1989 Mar 3;243(4895):1160–5.
45. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*. 2009 Jan;27:165–97.
46. Witztum JL, Lichtman AH. The Influence of Innate and Adaptive Immune Responses on Atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;
47. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2006 Jun;368(1-2):33–47.
48. Nadar SK, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GYH. Thrombomodulin, von Willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hypertension. *Thromb Res*. 2004 Jan;113(2):123–8.
49. Fronck A, Allison M. Non-invasive assessment of endothelial activity in patients with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Vasa*. 2008 May;37(2):137–42.

50. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem. Annual Reviews* 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 1998 Jan 28;67:395–424.
51. Van Mourik JA, Boertjes R, Huisveld IA, Fijnvandraat K, Pajkrt D, van Genderen PJ, et al. von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: A tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood*. 1999 Jul 1;94(1):179–85.
52. Lumachi F, Zanella S, Cella G, Casonato A, Fallo F. Endothelial activation markers soluble E-selectin and von Willebrand factor in primary hyperparathyroidism. *In Vivo*. 25(2):279–82.
53. Blann AD, McCollum CN. Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. *Thromb Haemost*. 1993 Oct 18;70(4):707–11.
54. Sjögren P, Basta G, de Caterina R, Rosell M, Basu S, Silveira A, et al. Markers of endothelial activity are related to components of the metabolic syndrome, but not to circulating concentrations of the advanced glycation end-product N epsilon-carboxymethyl-lysine in healthy Swedish men. *Atherosclerosis*. 2007 Dec;195(2):e168–75.
55. Karmakar T, Mallick SK, Chakraborty A, Maiti A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Signature biomarkers in Diabetes Mellitus and associated Cardiovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014 Mar 14;
56. Guyton C A, Hall E J. GUYTON & HALL: TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA (12ª ED.) - J.E. HALL, comprar el libro en tu librería online Casa del Libro. 12th ed. ELSEVIER ESPAÑA SA, editor. Madrid; 2011.
57. Oh HJ, Li Z, Park S-H, Yoon KC. Effect of Hypotonic 0.18% Sodium Hyaluronate Eyedrops on Inflammation of the Ocular Surface in Experimental Dry Eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2014 Apr 25;
58. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. NIH Public Access; 2013 Apr 25;496(7446):513–7.
59. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. Nature Publishing Group; 2013 Apr 25;496(7446):518–22.
60. Jos WM van der MM. P., Mihai GNMDP. A Salty Taste to Autoimmunity [Internet]. *N Engl J Med*. 2013 [cited 2014 May 20]. p. 368:2520–1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMciabr1303292>

61. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev.* 2011 Aug;10(10):582–9.
62. Frati-Munari AC. [Medical significance of endothelial glycocalyx]. *Arch Cardiol México.* 2014 Jan;83(4):303–12.
63. Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, Korte S, Schillers H, Kliche K, et al. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflugers Arch.* 2011 Oct;462(4):519–28.
64. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2009 Jul;33(7):716–26.
65. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, Brocco S, Marchesan M, Tiengo A, et al. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Nov;94(2):172–9.
66. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1335–43.
67. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Gómez-Pérez FJ, Barquera S, Lazcano-Ponce E. Prevalence of obesity and metabolic syndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. *Salud Publica Mex.* Jan;54(1):7–12.
68. Krentz AJ, Hitman GA. Sir Harold Himsworth and insulin insensitivity 75 years on. *Diabet Med.* 2011 Dec;28(12):1435.
69. Dmitrieva NI, Burg MB. Secretion of von Willebrand factor by endothelial cells links sodium to hypercoagulability and thrombosis. 2014;111(17):6485–90.
70. Kim M-J, Park S-K, Lee J-H, Jung C-Y, Sung DJ, Park J-H, et al. Salt inducible kinase 1 terminates cAMP signaling by an evolutionarily conserved negative feedback loop in beta cells. *Diabetes.* 2015 Apr 27;db14–1240 – .

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica/ Endocrinología

Protocolo: **CORRELACIÓN ENTRE SODIO SÉRICO Y ACTIVIDAD ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y DOBLE DIABETES**

Código		Edad	
Fecha			

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

# FAMILIARES CON DIABETES	TIPO:	HIPERTENSIÓN	
HIPERTENSIÓN		DISLIPIDEMIA	
OBESIDAD		AUTOINMUNIDAD/ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA	

Antecedentes Personales No Patológicos

1	Tabaquismo	Si	No	2	Alcoholismo	Si	No
3	Sedentarismo	Si	No	4	Alergias	Si	No

Antecedentes Personales Patológicos No Quirúrgicos

	Patología			Observaciones o Tratamiento
1	Resistencia a la insulina		Si	
2	Hipertensión Arterial Sistémica		Si	
3	Insuficiencia cardiaca		Si	
4	Cardiopatía Isquémica		Si	
5	Hipotiroidismo		Si	TSH T3 T4
6	SAOS		Si	
7	Dislipidemia		Si	
8	Osteoartropatías		Si	
9	Osteoporosis		Si	
10	Insuficiencia Renal		Si	
11	Autoinmunidad		Si	
12	Fibrilación auricular		Si	
13	Nefropatía		Si	
14	Otra (s)		Si	
15	Tiempo de evolución con DM1		Si	
16	Tiempo de evolución con Doble diabetes		Si	
17	Esteatosis hepática		Si	
15	Tratamiento	INSULINA BASAL		

		INSULINA PRANDIAL	
		METFORMINA	
		PIOGLITAZONA	
		ATORVASTATINA	
		PRAVASTATINA	
		VALMETROL	
		ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	
	OTROS FÁRMACOS		

Antecedentes Personales Patológicos Quirúrgicos

Tipo de cirugía	Fecha de cirugía	Complicaciones	Comentario

Exploración física

Talla (m)	IMC (kg/m ²)	Clasificación	IMC (kg/m ²)	
			Obesidad G II	35-39
Peso (Kg)		Obesidad G III	40-50	Si
		Superobesidad	>50	Si
Cintura		Cadera		
Índice cintura talla		Índice cintura cadera		
Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica		
Acantosis nigricans		Otro		

Laboratorios

SODIO AL ESTUDIO		SODIO PREVIO	
VOLEMIA		OSMOLARIDAD	
POTASIO		CLORO	
GLUCOSA PREPRANDIAL		GLUCOSA AL ESTUDIO	
UREA		BUN	
CREATININA		HB1Ac	
ALBÚMINA		TRIGLICÉRIDOS	
COLESTEROL T		HDL	
LDL		TSH	
T4L		INSULINA BASAL	
INSULINA PRANDIAL		TABAQUISMO	
DEPURACIÓN DE		PROTEÍNAS EN	

CREATININA		ORINA DE 24 HRS	
SODIO URINARIO		POTASIO URINARIO	
CLORO URINARIO		VOLUMEN URINARIO	
AST		ALT	
BT		BD	
LEUCOCITOS		NEUTRÓFILOS	
LINFOCITOS		MONOCITOS	
EOSINÓFILOS		BASÓFILOS	
PLAQUETAS		HEMOGLOBINA	
VITAMINA D		CALCIO	
FvW		E-SELECTINA	

Esto es de importancia para evaluar la relevancia del sodio en el desarrollo de complicaciones como infarto.

PROCEDIMIENTO:

Si usted acepta participar se le tomarán 10 mililitros de sangre (equivalente a dos cucharaditas) de una vena de uno de sus brazos. Estas muestras se colectarán en la consulta externa en una ocasión. Se revisará su expediente para tomar datos como edad, tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, peso, estatura, medición de cintura y cadera, nivel de azúcar y grasas en sangre, cifras de presión arterial para evaluar los resultados obtenidos con su estado de salud. La participación en el estudio no modificará en lo absoluto su tratamiento.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas; en algunas ocasiones puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana.

POSIBLES BENEFICIOS

Si bien usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán conocer el mecanismo de desarrollo de complicaciones asociadas a diabetes mellitus tipo 1.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: Usted tiene garantía de recibir respuesta a cualquier duda y de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los datos que lo puedan identificar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.

BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. Se espera que esta investigación permita aportar conocimiento a la ciencia para mejorar la salud de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el Investigador responsable:

Investigador responsable

Dr. Armando Isibasi Araujo. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel: 56276915. Matrícula 5300312

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado

Nombre y Dirección del Testigo 1

Nombre y Dirección del Testigo 2

ANEXO 3. CARTA DE ATORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

Carta Dictamen

Página 1 de 1

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 14/07/2014

DR. ARMANDO ISIBASI ARAUJO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CORRELACIÓN ENTRE SODIO SÉRICO Y ACTIVIDAD ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y DOBLE DIABETES

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-180

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis.php?idProyecto=2014-3841&idCli=3601&m... 14/07/2014

M