



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**Revisión Bibliográfica: Relación entre Perfil Lipídico
y Factores de Riesgo Cardiovascular en Pacientes
con Diabetes mellitus Tipo 2.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:
ALEJANDRA GRACIELA RODRÍGUEZ ZÁRATE

ASESOR: DR. ANDRÉS ROMERO ROJAS

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su esfuerzo y apoyo incondicional en todas las facetas de mi vida. Porque no han escatimado en esfuerzos para brindarme más de lo necesario para mi desarrollo personal y profesional. Les estaré eternamente agradecida por su compromiso y amor.

A mis hermanos, quienes han sido más que compañeros de vida, mis más íntimos amigos, los amo por su paciencia y su sentido del humor que alegra mis días.

A mi asesor, gracias por las horas dedicadas, buenas ideas, correcciones, y su amistad. Pues más que un asesor, es un gran profesor y amigo de quien adquirí muchos conocimientos.

A mis sinodales por su tiempo y contribuciones en este trabajo.

ÍNDICE

a. Índice de tablas.....	7
b. Índice de figuras.....	7
c. Índice de gráficos.....	7
d. Abreviaturas.....	8
e. Resumen.....	12
1. Justificación.....	14
2. Introducción.....	16
3. Objetivos.....	18
3.1. Objetivo general.....	18
3.2. Objetivos específicos.....	18
4. Generalidades.....	19
4.1. Diabetes mellitus.....	19
4.1.1. Definición.....	19
4.1.2. Historia de la Diabetes mellitus.....	19
4.1.3. Clasificación.....	23
4.1.4. Fisiopatología.....	25
4.1.4.1. Anormalidades en la secreción de insulina	25
4.1.4.2. Hiperinsulinemia de ayunas	25
4.1.4.3. Hiperproinsulinemia	27
4.1.4.4. Anormalidades en la pulsatilidad y en el patrón circadiano de la secreción de insulina	28
4.1.4.5. Respuesta pancreática a la glucosa en la DM2	29
4.1.4.6. Reducción de la masa de las células β	31
4.1.4.7. Amiloide pancreático	31
4.1.4.8. Ácidos grasos y células β	31
4.1.4.9. Papel de la leptina	32
4.1.4.10. Anormalidades en la acción de insulina	33
4.1.4.11. Anormalidades en la acción de la insulina en el hígado	33
4.1.4.12. Anormalidades en la acción de la insulina en el músculo	34
4.1.5. Criterios de Diagnóstico.....	34
4.1.6. Epidemiología.....	38
4.1.7. Factores de riesgo.....	42
4.1.8. Complicaciones diabéticas.....	43
4.2. Enfermedades Cardiovasculares.....	45
4.2.1. Definición.....	45
4.2.2. Clasificación.....	45
4.2.2.1. Enfermedad coronaria en diabéticos.....	46
4.2.2.2. Enfermedad vasculocerebral.....	47
4.2.3. Fisiopatología.....	47
4.2.4. Epidemiología.....	55
4.2.5. Resistencia a la insulina.....	56
4.2.5.1. Modelo HOMA 1.....	57

4.2.5.2. Modelo QUICKI.....	58
5. Perfil lipídico.....	59
5.1. Colesterol total.....	62
5.2. Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).....	63
5.3. Triacilglicéridos.....	64
5.4. Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).....	65
5.5. Relación Triacilglicéridos/cHDL.....	65
5.6. Dislipidemia diabética.....	66
6. Factores de riesgo cardiovascular.....	74
6.1. Definición.....	74
6.2. Clasificación.....	74
6.3. Biomarcadores.....	77
6.4. Factores de riesgo cardiovascular causales.....	80
6.4.1. Hipertensión arterial.....	81
6.4.2. Diabetes mellitus tipo 2.....	84
6.4.3. Dislipidemia.....	84
6.4.4. Tabaquismo.....	84
6.4.5. Alcoholismo.....	86
6.5. Factores de riesgo cardiovascular condicionales.....	86
6.5.1. Triacilgliceridemia.....	87
6.5.2. LDL pequeñas y densas.....	87
6.5.3. Homocisteína sérica elevada.....	88
6.5.4. Lipoproteína a elevada.....	90
6.5.5. Marcadores de inflamación elevados.....	91
6.5.5.1 Proteína C Reactiva.....	92
6.5.6. Control glucémico.....	100
6.6. Factores de riesgo cardiovascular predisponentes.....	101
6.6.1. Sedentarismo.....	102
6.6.2. Obesidad abdominal.....	106
6.6.2.1. Medidas antropométricas.....	109
6.6.2.2. Índice de Masa Corporal.....	110
6.6.2.3. Índice Cintura Cadera.....	112
6.6.3. Antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura.....	112
6.6.4. Características étnicas.....	113
6.6.5. Insuficiencia renal crónica.....	115
6.6.6. Factores psicosociales.....	115
6.6.7. Edad.....	115
6.6.8. Dieta.....	117
6.6.9. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.....	119
6.6.10. Género.....	124
6.7. Factores de riesgo cardiovascular emergentes.....	124
6.7.1. Proteína C reactiva ultrasensible.....	125
6.7.2. Interleucinas.....	126
6.7.3. Moléculas de adhesión endotelial.....	126

6.7.4. Ligando soluble CD40.....	127
6.7.5. Apolipoproteínas AI y B.....	128
6.7.6. LDL oxidadas.....	129
6.7.7. Lipoproteínas asociadas a fosfolipasa A-2.....	129
6.7.8. Microalbuminuria.....	130
6.7.9. Lipoproteínas remanentes.....	130
6.7.10. Polimorfismos genéticos.....	132
6.7.11. Metaloproteinasas.....	133
6.7.12. Adiponectina.....	134
7. Discusión.....	135
8. Conclusiones.....	139
9. Referencias.....	140

a. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Relación normal entre glucemia e insulinemia media.....	25
Tabla 2.	Comparación de la respuesta pancreática a la glucosa normal y en el paciente con DM2.....	29
Tabla 3.	Principales factores de riesgo para desarrollar DM2 de acuerdo al género según la OMS.....	41
Tabla 4.	Alteraciones lipoproteicas de la dislipidemia diabética.....	66
Tabla 5.	Resultados de la dislipidemia reportados en los estudios BOTNIA y FRAMINGHAM.....	68
Tabla 6.	Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.....	75
Tabla 7.	Características de un biomarcador ideal.....	77
Tabla 8.	Valores de tensión arterial de acuerdo a la edad.....	80
Tabla 9.	Recomendaciones de objetivos terapéuticos de acuerdo a las guías Europea y Americana.....	90
Tabla 10.	Objetivos terapéuticos del ICC y de la circunferencia de cintura en ambos sexos según la OMS.....	111
Tabla 11.	Principales características y síntomas asociados al SAOS.....	123
Tabla 12.	Polimorfismos asociados con el desarrollo de la arteriosclerosis...	131
Tabla 13.	Patrón de los FRCV de la nueva clasificación y sus características.....	137

b. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Algoritmo diagnóstico de la diabetes y los trastornos de la regulación de la glucosa según la ADA 2014.....	35
Figura 2.	Algoritmo de diagnóstico de DM2 aplicado a la población mexicana por el IMSS.....	36
Figura 3.	Evolución de la placa de ateroma.....	47
Figura 4.	Metabolismo lipídico normal.....	60
Figura 5.	Mecanismo de la dislipidemia diabética.....	71
Figura 6.	Escala del esfuerzo percibido por Borg (Escala original).....	103
Figura 7.	Diabetes, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular....	134

c. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Relación entre glucemia e insulina plasmáticas.....	25
------------	---	----

d. ABREVIATURAS

a. C.	Antes de Cristo
Acetil Co-A	Acetil Coenzima A
ACSM	<i>American College of Sport Medicine</i> (Colegio Americano de Medicina del Deporte)
ACV	Accidente Cerebrovascular
ADA	<i>American Diabetes Association</i> (Asociación Americana de Diabetes)
AHA	<i>American Heart Association</i> (Asociación Americana del corazón)
AHÍ	<i>Apnea/Hipoapnea Index</i> (Índice Apnea/Hipoapnea)
Apo	Apoproteína, apolipoproteína
ARIC	<i>Atherosclerosis in Risk Communities</i> (Comunidades en Riesgo de Arteriosclerosis)
CC	Circunferencia de Cintura
CD	<i>Cluster of Differentiation</i> (Grupo de Diferenciación)
CD40	<i>Cluster of Differentiation 40</i> (Grupo de Diferenciación 40)
CD40L	<i>Cluster of Differentiation 40 Ligand</i> (Ligando de Grupo de Diferenciación 40)
cHDL	<i>Cholesterol High Density Lipoproteins</i> (Colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Densidad)
cIDL	<i>Cholesterol Intermediate-Density Lipoproteins</i> (Colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Intermedia)
cLDL	<i>Cholesterol Low Density Lipoproteins</i> (Colesterol ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad)
CML	Células de Músculo Liso
CT	Colesterol Total
cVLDL	<i>Cholesterol Very Low Density Lipoproteins</i> (Colesterol ligado a Lipoproteínas de Muy Baja Densidad)
DCCT	<i>Diabetes Control and Complication Trial</i> (Prueba Experimental sobre el Control y Complicación de la Diabetes)
DE	Disfunción Endotelial
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DRD	Desórdenes Respiratorios al Dormir
EAC	<i>Enfermedad Arterial Coronaria</i>
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i> (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes Mellitus)

ECG	Electrocardiograma
ECM	Enfermedades cardiometabólicas
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EE. UU.	Estados Unidos de América
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
FT	Factor Tisular
FR	Factor de Riesgo
FRISC II	<i>Fragmin and Fast Revascularisation Inestability in Coronary Artery Disease II Trial</i> (Prueba Fragmin e Inestabilidad de Rápida Revascularización en la Enfermedad de Arterial Coronaria II)
GA	<i>Glucose Albumin</i> (Albúmina Glicosilada)
GI	<i>Glycemic Index</i> (Índice Glucémico)
GL	<i>Glycemic Load</i> (Carga Glucémica)
GLUT2	<i>Glucose Transporter 2</i> (Transportador de Glucosa 2)
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos)
M-CSF	<i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (Factor Estimulante de Colonias de Monocitos)
HbA _{1c}	Hemoglobina glicosilada
HC	<i>High Carbohydrates</i> (Rica en Carbohidratos)
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i> (Evaluación del Modelo de Homeostasis)
HPA	Eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i> (Proteínas de choque térmico)
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
IAPP	<i>Islet-amyloid-polypeptide</i> (Polipéptido Amiloide de los Islotes)
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i> (Molécula de Adhesión Intercelular 1)
ICC	Índice Cintura Cadera
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Federación Internacional de Diabetes)
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina 6

IL-18	Interleucina 18
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IFN- γ	Interferón Gamma
IP-10	<i>Inducible Protein 10</i> (Proteína Inducible 10)
IR	Insulinorresistencia
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
Kcal	Kilocaloría
LpL	Lipoproteinlipasa
LP-PLA2	<i>Lipoprotein Associated Phospholipase A2</i> (Lipoproteína Asociada a Fosfolipasa A2)
LT	Linfocitos T
LVH	<i>Left Ventricular Hypertrophy</i> (Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo)
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i> (Proteína Quimiotáctica Monocítica 1)
mg/dL	miligramos por decilitro
MMP	Metaloproteínas
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i> (Prueba Experimental sobre la Intervención Multifactorial de Riesgo)
MUFA	<i>Monounsaturated Fatty Acids</i> (Ácidos Grasos Monoinsaturados)
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i> (Programa Nacional Educativo de Colesterol- Panel de Tratamiento en el Adulto)
NF (κ B)	<i>Nuclear Factor Kappa B</i> (Factor de Transcripción Nuclear Kappa B)
NHA-NES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición)
NGSO	<i>National Glycohemoglobin Standardized Program</i> (Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina)
NO	Óxido Nítrico
NOM	Norma Oficial Mexicana
ODI	<i>Oxygen Desaturation Index</i> (Índice de Desaturación de Óxígeno durante el sueño)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i> (Factor Activador de Plaquetas)
PCR	Proteína C Reactiva
PCRus	Proteína C Reactiva ultrasensible
PSG	Polisomnografía
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>

	(Índice Cuantitativo del Chequeo de Sensibilidad Insulinica)
RCT	<i>Reverse Cholesterol Transport</i> (Transporte Inverso de Colesterol)
RCV	Riesgo Cardiovascular
RIA	Radioinmunoanálisis
RRI	Respuesta Rápida de Insulina
RM	Resonancia Magnética
SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
SAT	<i>Saturated Fats</i> (Grasas Saturadas)
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SEH	Sociedad Europea de HTA
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIR	Síndrome Insulino Resistente
SMet	Síndrome Metabólico
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nerviosos Simpático
SOD	Superóxido Dismutasa
TAG	Triacilglicéridos
TC	Tomografía Computarizada
TIMP-1	<i>Tissue Metalloprotease Inhibitor-1</i> (Inhibidor de Metaloproteasas Tisulares-1)
TNF- α	<i>Tumoral Necrosis Factor Alfa</i> (Factor de Necrosis Tumoral Alfa)
TGF- β	<i>Transformant Growth Factor Beta</i> (Factor Transformante de Crecimiento Beta)
Tx	Tratamiento
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> (Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido)
UACR	<i>Urinary Albumin to Creatinine Range</i> (Rango Urinario de Albúmina a Creatinina)
UPAR	Receptor de Urocinasa
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i> (Moléculas de Adhesión Vasculares 1)
VEGF-1	<i>Vascular Endotelial Growth Factor 1</i> (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular 1)
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

e. RESUMEN

Esta revisión bibliográfica fue realizada con la finalidad de presentar la relación existente entre la dislipidemia diabética y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Al ser una población con mayor incidencia a nivel mundial, y en particular en México, representando un importante problema de salud por sus complicaciones asociadas, principalmente cardiovasculares, y reportando altos costos socioeconómicos.

La fisiopatología de la DM2 está involucrada en la dislipidemia aterogénica. Si está coexiste con otros factores de riesgo, se promueve el desarrollo de la aterosclerosis. Esta relación de coexistencia es propiciada por la resistencia a la insulina.

Aunque los factores de riesgo cardiovasculares clásicos han sido integrados buscando la disminución de la incidencia de complicaciones en estos pacientes, se han demostrado sus limitantes al no disminuir la morbimortalidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares. Por esta razón, se propone una nueva clasificación e integración de nuevos factores de riesgo cardiovasculares a modo de complemento de los factores de riesgo clásicos, y así conseguir una disminución de la morbimortalidad en los pacientes con DM2.

En el capítulo I. Introducción se presenta el marco actual de la DM2 asociada con su principal complicación, la enfermedad cardiovascular, en México.

En el capítulo II. Generalidades se desglosan conceptos básicos sobre la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. Aportando datos sobre el correcto diagnóstico, epidemiología, y una breve descripción de su fisiopatología. Sentando las bases de esta revisión y colocando el conocimiento de causa.

En el capítulo III. Perfil lipídico se aborda de manera general y especifica el patrón de la dislipidemia diabética así como las sugerencias existentes al realizar chequeos en esta población de riesgo. También se explica la trascendencia del perfil lipídico como factor de riesgo cardiovascular por sí mismo.

En el capítulo IV. Factores de riesgo se presentan tanto la antigua clasificación como la propuesta de la nueva clasificación con la exposición de los factores más representativos, y su efecto en el riesgo cardiovascular.

1. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el control glucémico en el paciente diabético no es definitivo para disminuir las complicaciones macrovasculares, por lo cual resulta fundamental el abordaje precoz y multifactorial, que incluya todos los factores de riesgo cardiovascular, con el objetivo de individualizar los objetivos de control según las características intrínsecas de los pacientes (Molina, Monedero, y División, 2012).

La prevención del riesgo cardiovascular es importante es el paciente con DM2, por ello, debe incorporarse al monitoreo frecuente la determinación del perfil lipídico y de factores de riesgo tales como los emergentes para la detección temprana de arterosclerosis subclínica. El motivo por el cual es oportuna la prevención y detección temprana de la arterosclerosis subclínica es el remodelado de la placa avanzada generando síntomas evidentes, es decir, si la placa ocupa entre el 60% al 70 % de la luz vascular pueden iniciarse síntomas por hiperfusión distal, por ejemplo, angina de pecho (Bayod, Villarroel, Pérez, y Puzo, 2013).

La integración del monitoreo de factores de riesgo cardiovascular se encuentra sustentado en su incremento. Por ejemplo, en el estudio INTERHEART realizado en 52 países en pacientes con Infarto Agudo al Miocardio (IAM), se demostró que 9 factores potencialmente modificables representaron más del 90% del riesgo atribuible a la población de un primer IAM, entre los cuales se destacan tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), Diabetes mellitus (DM), obesidad abdominal, factores psicosociales, el pobre consumo diario de frutas y verduras, y el sedentarismo (Bayod, et al., 2013). Se ha comprobado que en estudios a corto plazo en la DM2, la pérdida ponderal moderada (5% de peso corporal) está asociada con una menor resistencia a la insulina, mejoría del perfil glucémico y lipídico (Molina, et al., 2012).

Uno de los más importante objetivos de la medicina cardiovascular es encontrar la manera de predecir el riesgo de un sujeto de sufrir un evento trombótico agudo, una

de las principales complicaciones de la arteriosclerosis (Martin-Ventura, Blanco-Colio, Tuñon, Muñoz-García, Madrigal-Matute, Moreno, Vega, y Egido, 2009).

Las ECV superan a las enfermedades transmisibles (ET's) e infecciosas como principal causa de pérdida de años de vida con capacidad laboral en todo el mundo. Por lo cual, es una necesidad el ofrecer intervenciones efectivas capaces de reducir el riesgo de episodios vasculares en pacientes de alto y muy alto riesgo como la DM2 y aquellos con varios factores de riesgo (Foro Dislipidemia Aterogénica, 2013).

2. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Sociedad Japonesa de Diabetes, la Diabetes mellitus (DM) se define como el “grupo de enfermedades asociadas con varios desórdenes metabólicos, la principal característica de esta es hiperglucemia crónica debido a la acción insuficiente de la insulina” (Seino, Nanjo, Tajima, Kadowaki, Kashiwagi, Araki, Ito, Inagak, Iwamoto, Kasuga, Hanafusa, Haneda, y Ueki, 2010). En esta, al igual que en otras definiciones se reconoce que el común denominador es la alteración metabólica, no siendo el metabolismo lipídico una excepción.

Por otro lado la *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes, ADA) destaca que la DM resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambos (Gómez y Aguilar, 2008). Por lo cual la etiología y fisiopatología basada en el grado de acción deficiente de insulina influyen en la clasificación. Como objeto de estudio para esta revisión bibliográfica se seleccionaran pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entendiéndose como DM2 la enfermedad caracterizada por combinaciones de disminución de secreción de insulina, y disminución de la sensibilidad a la insulina, es decir, presencia de la insulinoresistencia. El motivo por el cual se eligió esta población de estudio para la recopilación de información relativa al riesgo cardiovascular es porque ser altamente susceptible al desarrollo de la enfermedad, así como las complicaciones cardiovasculares son infravaloradas.

Representando un problema de salud a nivel mundial, no siendo la excepción en México. Este hecho se evidencia al aumentar su incidencia de DM anualmente, por lo cual la población de riesgo aumenta y las complicaciones asociadas también. La incidencia mundial en 2030 de DM2 se estima será de 552 millones de personas. La persistencia de la DM2 a largo plazo puede causar complicaciones específicas que condicionan envejecimiento prematuro asociado a la hiperlipidemia, entre ellas las más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares (ECV) ya que del 30 a 60% de los pacientes con Infarto Agudo al Miocardio son diabéticos (Terries-Speziales, 2002).

Dentro de las principales complicaciones que presenta el paciente con DM2 se encuentran las ECV. Siendo la alteración del perfil lipídico el factor central de la aterosclerosis y su progresión, a pesar de que las ECV tienen causas multifactoriales (Jaiswal, Schinske, y Pop-Busui, 2014).

Las ECV secundarias a DM2 son la principal causa de muerte a nivel mundial y particularmente en México. A escala mundial se estima que más del 80% de los muertos en países de ingresos bajos y medios se debe a las ECV en conjunto a la DM2. Esto se debe a que el paciente con DM2 presenta una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular tales como la resistencia a la insulina, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tabaquismo, obesidad, entre otros (Medina-Verástegui, Camacho-Sánchez, y Ixehuatl-Tello, 2014).

Las ECV asociadas a DM2 implican elevados costos socioeconómicos y sociales en México. El presente trabajo pretende sentar el antecedente para futuros estudios epidemiológicos en la población diabética mexicana con el objetivo de conocer los factores de riesgo con mayor prevalencia y relevancia así como a nivel individual como medida de profilaxis, control, monitoreo y seguimiento. Puesto que se han realizado estudios epidemiológicos en otras poblaciones, pero con pobre integración en México. Siendo este el motivo de esta revisión bibliográfica a partir de artículos científicos poniendo los factores de riesgo siguientes: causales, condicionales, predisponentes y emergentes. Por ello, en lo consecutivo se desglosaran los factores de riesgo más importantes, sugiriendo una nueva clasificación, para la integración de nuevos factores de riesgo que complementen la información que nos reportan los factores de riesgo clásicos. Se analizará la trascendencia en el riesgo cardiovascular de las alteraciones del perfil lipídico en el paciente con DM2.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación existente entre el perfil lipídico y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 por medio de la revisión bibliográfica reciente para proponer una nueva clasificación de factores de riesgo cardiovascular con la finalidad de su integración al monitoreo habitual.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proponer una definición propia de la DM2 a partir de la información analizada para una mayor concientización del profesional de la salud y a la población en general.
- Establecer la enfermedad macrovascular como principal complicación en la población diabética para priorizar el pronóstico de arteriosclerosis subclínica por medio de la integración de los factores de riesgo cardiovasculares presentados.
- Establecer el patrón de dislipidemia diabética especificando la tendencia reportada en los diferentes parámetros del perfil lipídico en esta población para demostrar su importancia como factor de riesgo cardiovascular por sí mismo.
- Proponer una nueva clasificación de factores de riesgo cardiovasculares de acuerdo a sus características para su integración en el monitoreo habitual del paciente diabético.

4. GENERALIDADES

4.1. DIABETES MELLITUS

4.1.1. Definición

La diabetes es una enfermedad crónica resultante de la biosíntesis pancreática insuficiente o la utilización ineficaz de la insulina que se produce. La insulina es una hormona que regula la glucemia. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos (OMS, 2015).

De acuerdo a algunas fuentes no debe ser considerada únicamente como una enfermedad, sino como un conjunto de enfermedades, en otras palabras, un síndrome. Según la *American Diabetes Association* (ADA), la DM es un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglucemiantes que resultan de la combinación de un defecto en la función β del páncreas y de la disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana (por ejemplo músculo esquelético y adipocitos) (Anchuelo, Pinto, y Ríos, 2004).

La Sociedad Japonesa de Diabetes define la Diabetes Mellitus (DM) como el “grupo de enfermedades asociadas con varios desórdenes metabólicos, la principal característica de esta es hiperglucemia crónica debido a la acción insuficiente de la insulina” (Seino, et al., 2010). Por lo cual, no se identifica a la DM como una enfermedad caracterizada únicamente por alteraciones en el metabolismo de glucosa, también es causa de otras alteraciones de los lípidos, proteínas, entre otros (Seguí, 2014).

4.1.2. Historia de la Diabetes

- Siglo XV a. C. En el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto se describen síntomas que parecen corresponder a la Diabetes.
- Finales del siglo I y principios del siglo II. Ateneo de Atalia funda en Roma la Escuela de los neumáticos. El pneuma se refiere al aire, aliento vital, que se obtiene a través de la respiración y las enfermedades se obtienen por un obstáculo en dicho proceso.

- Finales del siglo I y principios del siglo II Areteo de Capadocia, médico griego quien estudió en Alejandría y residió en Roma describió las enfermedades clásicas. En su opinión, la Diabetes es una enfermedad fría y húmeda en la que la carne y los músculos se funden para convertirse en orina. Él instituyó el nombre de Diabetes que en griego significa *Sifón*, haciendo referencia al síntoma más llamativo por la exagerada emisión de orina, es decir, el agua entraba y salía sin quedarse en el individuo.
- Siglo II Galeno hizo referencia a la Diabetes.
- Siglo XI Avicena habla con precisión de esta afección en su famoso Canon de la Medicina.
- 1491 - 1541 Paracelso escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo a la Diabetes a una deposición de ésta sobre los riñones causando poliuria y la sed de estos enfermos.
- 1621 - 1675 Tomas Willis realizó la primer referencia en la literatura occidental de una “orina dulce” en la Diabetes. Willis escribió que “antiguamente esta enfermedad era bastante rara pero en nuestro días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos más a menudo...”
- 1679 Tomás Willis describió magistralmente la diabetes, reconociéndose como entidad clínica por su sintomatología. Haciendo referencia al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de Diabetes Mellitus, es decir, sabor a miel.
- Siglo XVII Tomas Syderham especuló que la Diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.
- 1725 - 1784 Mathew Dobson hizo por primera vez estudio en grupos de pacientes, informando que tenían azúcar en la sangre y en la orina, y describió los síntomas de la Diabetes. Pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar.
- 1775 Dobson identificó la presencia de glucosa en la orina.

- 1788 Thomas Cawley realizó la observación de que la Diabetes Mellitus tenía su origen en el páncreas, “por ejemplo por la formación de un cálculo”. Cawley publicó en el “London Medical Journal” la primera observación realizada en un diabético.
- 1788 Rollo consiguió mejorías notables con un régimen rico en proteínas y grasas limitado en hidratos de carbono. John Rollo publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos describiendo muchos de los síntomas y olor a acetona (confundido con olor a manzana) y proponiendo una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne, con complementos a base de antimonio, opio y digital.
Con esta dieta se observó que se reducía el azúcar en la sangre y consiguió una mejoría de la sintomatología en algunos casos. Fue el primero en acuñar el término de Diabetes Mellitus para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria.
- 1848 Claude Bernard realizó los primeros trabajos experimentales relacionados con el metabolismo de los glúcidos. El glucógeno hepático provocó la aparición de glucosa en la orina excitando los centros bulbares mediante pinchaduras.
- En la segunda mitad del siglo XIX Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes y marco las normas para el tratamiento dietético, basándolo en la restricción de los glúcidos y en el bajo valor calórico de la dieta.
- En la segunda mitad del siglo XIX Frenchis, Cantani, Naunyn, Lanceraux, y otros realizaron numerosos trabajos clínicos anatomopatológicos.
- 1785 - 1859 Mitad del siglo XIX William Prout asocio el coma a la Diabetes.
- 1785 - 1859 H. D. Noyes observó que los diabéticos padecían de una forma de retinitis.
- 1813 - 1878 Claude Bernard realizó la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno. Demostró que el sistema nervioso central estaba implicado en el control de la glucosa al inducir una glucemia transitoria en el conejo consciente estimulando la médula. Realizó numerosos experimentos con el páncreas desarrollando el modelo de ligadura del conducto pancreático.
- 1822 - 1902 Kussmaul descubrió la cetoacidosis (Sánchez, 2007).
- 1869 se realizó la búsqueda de la presunta hormona producida por las células descritas en el páncreas por Langerhans.

- 1869 Paul Langerhans observó racimos de células pancreáticas bien diferenciadas de las demás y que podían ser separadas de los tejidos circundantes.
- 1889 Mering y Minskowski realizaron pancreatectomía en el perro. Observaron que el perro tras la intervención quirúrgica mostraba todos los síntomas de una severa Diabetes, como poliuria, sed insaciable e hiperfagia. Minskowski observó hiperglucemia y glucosuria. Demostrando que el páncreas es necesario para regular los niveles de glucosa y estímulo a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento.
- 1896 Edouard Laguesse sugirió que estos racimos de células, que él había descrito como “islotos de Langerhans” constituían la parte exocrina del páncreas.
- 1896 Jean Meyer denominó “insulina” a la sustancia procedente de los islotes (en latín islote se denomina “*insulia*”) que debía poseer una actividad hipoglucemiante pero que todavía era hipotética.
- 1896 Georg Zuleger obtuvo una serie de extractos pancreáticos que eran capaces de reducir los síntomas de diabetes en un perro previamente pancreatectomizado.
- 1907 Georg Zuleger publicó sus resultados y patentó su extracto (“Acomatol”), sin embargo era sumamente tóxico.
- 1907 Nicolas Paulesco preparó un extracto a partir de páncreas congelados de perro y buey y demostró que los mismos eran capaces de revertir la hiperglucemia.
- 1909 Pi Suñer y Ramón Turró publicaron los primeros trabajos experimentales de Diabetes que no difieren uno del otro de las investigaciones que se hacían en ese momento sobre la enfermedad, es decir, los escritos “*La diabetes experimental*” y “*La dieta de los diabéticos*” publicados en las revistas de Ciencias Médicas de Cataluña. Ambos manifiestan los mecanismos de regulación de glucemia, que en determinadas condiciones, el simpático y las catecolaminas entran en juego. La elevación de glucemia se debe a la actuación de las hormonas de la médula suprarrenal y a la ejercida por las catecolaminas de la terminal sináptica.
- 1909 Frederick M. Allen promovió dietas anoréxicas que sólo conseguían prolongar pocos meses de vida.
- 1921 fueron publicadas las observaciones de Paulesco y Zuleger, los efectos tóxicos de los extraídos excluían cualquier posibilidad de administración terapéutica.

- 1921 Banting y Best consiguieron aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante.
- 1988 Gerald Reaven denominó al Síndrome de Resistencia a la Insulina como “Síndrome X”.
- 1991 Fronzo y Ferranninni incluyó en el Síndrome metabólico factores tales como DM2, obesidad, HTA, dislipidemia y enfermedad cardíaca aterosclerótica.
- 2006 Se declara el 14 de Noviembre como “Día Mundial de la Diabetes” por la ONU, al ser reconocida como problema internacional de salud pública (Ochoa, 2008).

4.1.3. Clasificación

La etiología y fisiopatología, basada en el grado de acción deficiente de insulina, influyen en la clasificación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2013), la DM se clasifica en tres tipos:

- **Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1):** La DM1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia). Se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la DM1, aunque se sugiere implicaciones autoinmunes, y no se puede prevenir con el conocimiento actual (OMS, 2014).
Sus síntomas consisten, entre otros, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita (OMS, 2014).
- **Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2):** La DM2 (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta). Se debe a una utilización ineficaz de la insulina, es decir, por resistencia a la insulina (RI). Este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física (OMS, 2014). En 2013, la DM2 representaba del 85% al 95% de todas las DM (IDF, 2013).
La DM2 es un proceso de insulinoresistencia en los tejidos periféricos y en el hígado y de una progresiva claudicación del páncreas, que conduce a un déficit de insulina. La consecuencia de hipoinsulinemia es la hiperglucemia como alteración definitoria de la enfermedad (Seguí, 2014).

La DM2 es el tipo más común, presentándose usualmente en adultos, incrementándose en los últimos años en poblaciones más jóvenes como niños y adolescentes (IDF, 2013). Hasta hace poco, este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños (OMS, 2014). Los síntomas pueden ser similares a los de la Diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse sólo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones (OMS, 2014). Otro cuadro clínico de la DM2 cursa de forma asintomática, dificultando así el diagnóstico (IDF, 2013).

- **Diabetes gestacional:** La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar como diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto, y de padecer DM2 en el futuro (OMS, 2014). Suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque los síntomas que refiera el paciente (OMS, 2014).

Según la American Diabetes Association (ADA) en el 2014, la DM se clasifica en cuatro categorías clínicas:

- **DM1:** debida a la destrucción de la célula β y, en general, con déficit absoluto de insulina (Iglesias, Bartell, Artola, y Serrano, 2014).
- **DM2:** debida a un déficit progresivo de secreción de insulina sobre la base de una insulino-resistencia (Iglesias, et al., 2014).
- **Otros tipos específicos de DM:** debidos a otras causas, como defectos genéticos en la función de las células β o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, o inducidas farmacológica o químicamente (Iglesias, et al., 2014).
- **Diabetes gestacional (DG):** DM diagnosticada durante el embarazo; no es una DM claramente manifiesta (Iglesias, et al., 2014).

Algunos pacientes no pueden clasificarse claramente como tipo 1 o tipo 2 porque la presentación clínica es muy variable, pero el diagnóstico se hace más claro con el curso de la enfermedad (Iglesias, et al., 2014).

A pesar de existir diferentes clasificaciones, se reconoce que la DM2 está caracterizada por RI. Su fisiopatología es muy compleja, a continuación se describirán brevemente los aspectos más relevantes.

4.1.4. Fisiopatología

La DM2 es la consecuencia de la combinación de distintos defectos metabólicos, a su vez cada uno siendo el resultado de la interacción de los factores determinantes genéticos y ambientales. Aunque se define como una sola enfermedad, en realidad se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo con una expresión final común. (Gómez y Aguilar, 2008). Además, en cada población predomina un tipo genético específico, por lo anterior en lo consecuente se enfocará el análisis a los factores ambientales.

Las anormalidades fisiopatológicas mejor descritas comprenden defectos en la secreción y la acción de insulina. Estos defectos cambian de expresión a lo largo de la historia natural de la enfermedad, por lo cual algunos se inician mucho tiempo antes de que existan todas las evidencias clínicas y de laboratorio para establecer el diagnóstico de DM2, y continúan cambiando conforme a la historia natural de la enfermedad (Gómez y Aguilar, 2008). Las principales anormalidades fisiopatológicas son las siguientes:

4.1.4.1. Anormalidades en la secreción de insulina

La hiperglucemia está ligada a una condicionante, la cual es la producción deficiente de insulina, antes postprandial que en ayunas, en el horizonte clínico de la enfermedad. Los defectos en la secreción de insulina son tanto cualitativos como cuantitativos. Siendo los cualitativos identificados desde las etapas más tempranas o preclínicas (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.2. Hiperinsulinemia de ayunas

Los pacientes con DM2 presentan hiperinsulinemia en ayunas en comparación con pacientes clínicamente sanos. La relación entre la glucemia y la insulinemia tiene formas de U invertida, el cual se observa en el gráfico 1. Esto implica que si la concentración basal de glucemia es desde 80 mg/dL hasta 120 mg/dL, se observa un incremento progresivo de la concentración plasmática de insulina. Obteniendo un

punto máximo de insulinemia con un estímulo de glucemia correspondiente al rango de 120 a 140 mg/dL. A partir de valores de glucemia de 140 mg/dL, la concentración de insulina disminuye gradualmente hasta regresar a su concentración basal. En la tabla 1 se observa el comportamiento de la concentración plasmática de insulina en función de la glucemia (Gómez, y Aguilar, 2008).

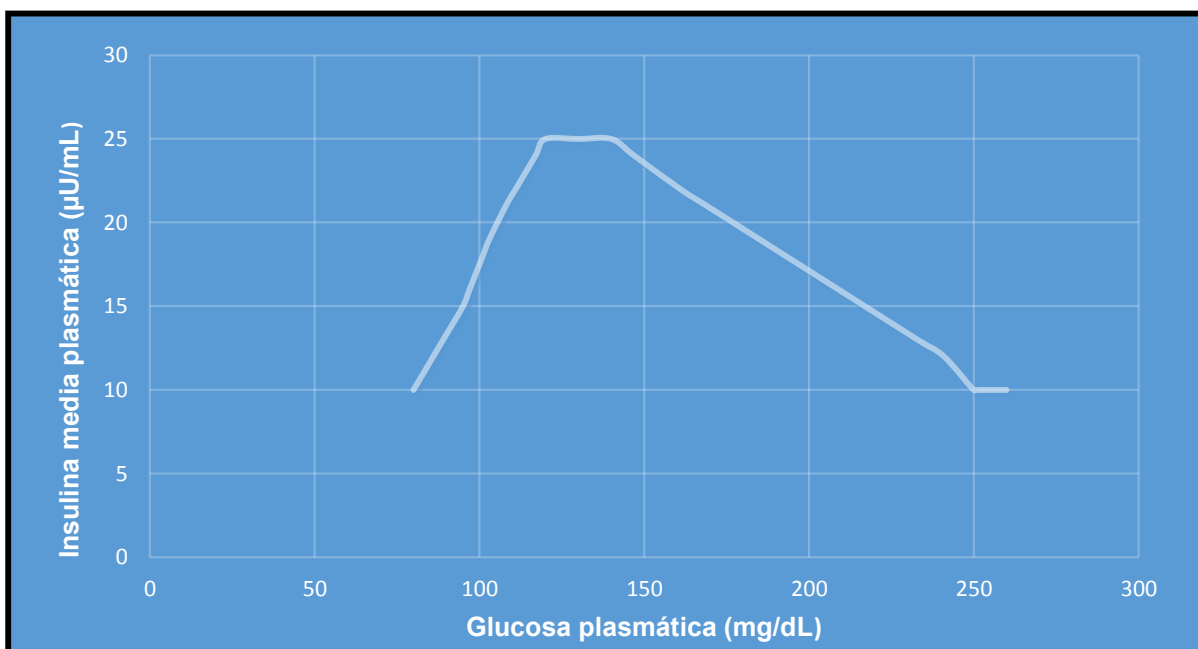


Gráfico 1. Relación normal entre glucemia e insulinemia

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Gómez y Aguilar, 2008. La tendencia de insulinemia normal consecuente al estímulo de glucemia tiene forma de U invertida. Si la glucemia tiene valores en un rango de 80 a 120 mg/dL, la insulinemia aumenta de manera directamente proporcional. En el rango de glucemia de 120 a 140 mg/dL se observa un punto máximo de respuesta de insulinemia. Sin embargo a partir de 140 mg/dL de glucemia, los valores de insulinemia decrecen hasta 10 µU/mL, y en glucemia de 250 mg/dL manteniéndose constante la insulinemia.

Tabla 1. Relación normal entre glucemia e insulinemia media

Glucemia (mg/dL)	Insulinemia media (µU/mL)
80	10
120 a 140	25
≥250	10

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Gómez y Aguilar, 2008. El comportamiento normal de insulinemia en consecuencia a diferentes valores de glucemia. Si la glucemia es en el rango de 120 a 140 mg, se obtiene la insulinemia media máxima.

La hiperinsulinemia en ayunas está asociada a un aumento de la masa de células β , siendo un mecanismo compensador ante la RI (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.3. Hiperproinsulinemia

La proinsulina es la molécula precursora inmediata de la insulina, la cual es secretada por el páncreas. El radioinmunoanálisis (RIA) es el método más comúnmente empleado para la determinación de insulina en estudios clínicos y epidemiológicos, sin embargo, el limitante de esta técnica es que la proinsulina presenta reactividad cruzada con la insulina; y al no discriminarse los valores de proinsulinemia se infiere una falsa hiperinsulinemia (Gómez y Aguilar, 2008).

En el sujeto clínicamente sano, la proinsulina secretada después de un estímulo de glucosa representa el 2% de la inmunoreactividad de la insulina, representando el 15% de la concentración de insulina plasmática inmunorreactiva en ayunas. Esta diferencia significativa se explica porque la tasa de depuración metabólica de proinsulina es menor con respecto a la aclaración de insulina, por lo cual existe una consecuente acumulación plasmática. En contraste, en la DM2 la proporción de proinsulina secretada tras un estímulo de glucosa aumenta entre 5% y 8% de la insulina inmunorreactiva, y la concentración plasmática de proinsulina es de 2 a 3 veces mayor que en pacientes sanos (Gómez y Aguilar, 2008). A partir de lo anterior, se presenta en el paciente diabético un estado de hiperproinsulinemia.

El péptido C nos permite evaluar la producción real de insulina. Consiste en una cadena corta de aminoácidos que se libera a torrente sanguíneo durante la síntesis de insulina. En las células β del páncreas, la proinsulina, molécula biológicamente inactiva, se escinde en dos moléculas: péptido C e insulina. La cantidad de insulina sintetizada es la misma que la de péptido C. Por ello, constituye un buen marcador de la producción de insulina (AACC, 2015).

La prueba del péptido C puede usarse para monitorizar la actividad y capacidad de las células β a lo largo del tiempo. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que la tasa de depuración del péptido C es más eficiente que la de la insulina. La insulina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado, mientras que el péptido C se elimina por los riñones. El tiempo de vida media en plasma del péptido C es de 30 min, y la de

la insulina es de 5 min. Por esta razón, la concentración plasmática de péptido C es 5 veces mayor que la insulinemia (AACC, 2015).

Tras una carga de glucosa, la relación proinsulina/insulina plasmática aumenta linealmente desde un valor arbitrario de 1 (glucemia menor a 100 mg/dL) hasta 3-8 (glucemia de 200 mg/dL). Al corregir la concentración de insulina en pacientes con glucemia <180 mg/dL, la insulina corresponde a valores por debajo del límite inferior normal. Por lo anterior, se deduce que la mayor concentración de proinsulina suele enmascarar la hipoinsulinemia en DM2 (Gómez y Aguilar, 2008). En otras palabras, la elevada concentración de proinsulina en DM2 es consecuente de una demanda de producción de insulina, resultando en la liberación del contenido de gránulos inmaduros de la célula β .

4.1.4.4. Anormalidades en la pulsatilidad y en el patrón circadiano de la secreción de insulina

La secreción normal de insulina tiene patrón pulsátil, y ultradiano o circadiano. Los pulsos son ciclos cortos regulares espontáneos cada 8 a 15 min, 13 min de promedio. Observado también en islotes perfundidos *in vitro* y manteniendo un nivel fijo de concentración de glucosa, lo cual sugiere la presencia de un marcapasos endógeno en cada islote y un control neurovegetativo que coordina a los islotes (Gómez y Aguilar, 2008).

El centro neurovegetativo que regula la secreción de insulina es el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Los neurotransmisores consiguen un determinado efecto, interactuando a nivel sináptico con los receptores del SNA. A nivel periférico los receptores α_2 postsinápticos se localizan en el páncreas y el efecto de su estimulación es la inhibición de la liberación de insulina. Mientras que la estimulación a los receptores β_2 postsinápticos que se encuentran en el páncreas, provoca la secreción de insulina, así como en el hígado promueven la glucogenólisis y la gluconeogénesis (Costa, 2005).

Estos pulsos de insulina optimizan su acción y son más efectivos que una secreción continua:

- a. Suprimiendo la glucogenolisis.
- b. Aumenta la acción hipoglucemiantes de la insulina.

El patrón ultradiano se refiere a ciclos oscilatorios largos con fases de duración hasta 120 min, ocurriendo de 10 a 15 veces al día, siendo más prominentes posterior a la ingesta de comida. Por ello la secreción normal de insulina posee ciclos cortos los cuales ocurren sobrepuestos a un patrón oscilatorio más prolongado (Gómez y Aguilar, 2008).

En contraste, los pulsos de secreción de insulina de individuos con DM2 son irregulares, con respecto a frecuencia y amplitud, así como con variaciones significativas entre un ciclo y otro. Siendo la periodicidad más corta y la amplitud menor que en sujetos normales (Gómez y Aguilar, 2008). Sugiriendo que esta alteración es un defecto primario de la célula β en la DM2, siendo también un marcador fenotípico temprano al ser una respuesta inespecífica. Existe una relación significativa entre este patrón pulsátil de secreción de insulina y la acción periférica de la insulina.

4.1.4.5. Respuesta pancreática a la glucosa en la DM2

Normalmente la respuesta pancreática a la glucosa es bifásica, tras un estímulo con glucosa hay una respuesta inicial o temprana y una respuesta tardía. Sin embargo, características como su momento de inicio, pico máximo y duración de cada fase secretora depende de la vía de administración, ya sea oral o intravenosa (Gómez y Aguilar, 2008).

En el paciente diabético, la respuesta pancreática a la glucosa presenta diferencias con respecto a un paciente clínicamente sano. Estas diferentes características están descritas en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de la respuesta pancreática a la glucosa en el sujeto sano y en el paciente con DM2

Vía de administración	Sujeto sano	DM2
Intravenosa	Aumento inmediato de la concentración plasmática de insulina Pico máximo entre 2 y 5 min (fase inicial) Fase inicial con duración de 10 min Fase tardía a partir de 20 min del estímulo y con duración de varias horas Medición directa de la respuesta pancreática a la glucosa	Fase temprana pérdida e inexistente, RRI abatida si la glucemia es igual o mayor a 118 mg/dL Respuesta tardía conservada Hiperinsulinemia en ayuno Hiperglucemia en ayuno
Oral	Pérdida de la fase temprana Al min 30 se evalúa el efecto de ambas fases Respuesta fisiológicamente normal	Fase temprana a los 10 min 2/3 de los pacientes con reducción de la respuesta de insulina en los 10 min Respuesta tardía conservada Hiperinsulinemia en ayuno Hiperglucemia en ayuno

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Gómez y Aguilar, 2008. La respuesta pancreática bifásica tras un estímulo con glucosa dependerá si el sujeto es sano o con DM2, y de la vía de administración del estímulo. DM2: Diabetes Mellitus 2, RRI: Respuesta Rápida de Insulina.

La importancia fisiológica de la fase inicial: 1) es el factor determinante de la inhibición postprandial de la glucogenolisis, y 2) sensibilizan a los órganos que responden a la insulina. Se debe a tres efectos: directo de la insulina sobre el hígado, mediado por la inhibición de glucagón por la acción sobre las células α del páncreas, y efecto indirecto a través de la inhibición de la lipolisis (Gómez y Aguilar, 2008). Actualmente, existe diversidad de criterios sobre la fase inicial. Debido a que se reconoce que interfieren los siguientes factores: a) fase cefálica de la secreción de insulina, y b) variabilidad en la velocidad de absorción intestinal de la glucosa. Puesto que la fase cefálica es la primer fase de la secreción gástrica. La cual está compuesta por los estímulos referidos por la vista, olor, y gusto, causando que los núcleos vagales se estimulen y en consecuencia el nervio vago promueva que el páncreas libere insulina (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.6. Reducción de la masa de las células β

Para proponer un modelo experimental con reducción de la masa de las células β se han de igualar las variables como edad, sexo y masa corporal. Por ejemplo, los sujetos obesos tienen el doble de la masa de células β con respecto a los sujetos no obesos. La masa de células β disminuye en relación al aumento de la edad (Gómez y Aguilar, 2008).

En pacientes con DM2 comparados con pacientes pareados, los diabéticos muestran una discreta reducción de la masa de células β . Sin embargo, hay discrepancia entre el grado de reducción funcional y la morfométrica de la masa insular. En etapas iniciales de la DM2, se observan francas anormalidades en la secreción de insulina, la masa de células β está aumentada y se mantiene por un tiempo (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.7. Amiloide pancreático

La amilina o polipéptido insular amiloideo (IAPP, *Islet-amyloid polypeptide*) es una proteína secretada por el páncreas, que comparte los gránulos de secreción con la insulina. Con la tendencia a acumularse en el espacio extracelular próximo a las células β y se organiza en fibrillas que forman el material amiloide depositado en los islotes de pacientes con DM2 (Gómez y Aguilar, 2008). Con el tiempo, los depósitos de amiloide reemplazan a las células β , sin embargo se desconoce el momento inicial de este proceso.

Modelos primates con DM2 han evidenciado que el depósito amiloide precede la aparición de intolerancia a la glucosa y su extensión está relacionada con la gravedad de la diabetes. En series de autopsia se han encontrado depósitos de amiloide pancreático, en algún grado, en el 90% de los pacientes con DM2 (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.8. Ácidos grasos y células β

Los ácidos grasos tienen un efecto insulínico de importancia fisiológica, el cual es directamente proporcional a la longitud de su cadena y a su grado de saturación. No obstante, poseen una mayor capacidad relativa, los ácidos grasos saturados respecto a los ácidos grasos insaturados. Puesto que tras un ayuno, la secreción de insulina

por un estímulo de glucosa requiere necesariamente la presencia de los ácidos grasos (Gómez y Aguilar, 2008).

Experimentalmente si la concentración de ácidos grasos se abate a 0, la respuesta de insulina a la glucosa es nula. Sin embargo, si se restituye la concentración de ácidos grasos a la normalidad, la respuesta de insulina a la glucosa vuelve a ser normal. En contraste, si la concentración de ácidos grasos se incrementa sobre valores normales se evidencia una hiperrespuesta de insulina estimulada por glucosa. La hidrólisis de triacilglicéridos es una fuente alternativa, en un estado interprandial, de ácidos grasos almacenados por la célula β al contener lipasa sensible a la acción hormonal (Gómez y Aguilar, 2008). Por lo anteriormente expuesto, se deduce que en la DM2 la concentración moderadamente elevada de ácidos grasos y triacilglicéridos que se observa en la resistencia a la insulina contribuya a la hiperinsulinemia característica.

Por otra parte, la lipotoxicidad se refiere al daño tisular producido por el exceso de ácidos grasos intracelulares que son derivados hacia un metabolismo no oxidativo. En modelos animales se ha observado el siguiente comportamiento tras la administración de una dieta hiperlipémica: inicialmente un importante incremento en los triacilglicéridos almacenados en la célula β , aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos un mes previo a la hiperglucemia evidente a las 9 semanas del estudio, lo cual corrobora el deterioro funcional en la secreción de la insulina. Además se han observado defectos similares en islotes expuestos *in vitro* por tiempo prolongado a altas concentraciones de ácidos grasos. La disfunción de las células β es la alteración que está caracterizada por la deficiencia en la primera fase de la secreción de insulina durante un estímulo de glucosa, así como de la existencia previa de intolerancia a la glucosa (Mahler y Adler, 1999).

4.1.4.9. Papel de la leptina

La obesidad frecuente en el paciente diabético, se asocia a resistencia a la acción de la leptina, enzima que estimula la oxidación de ácidos grasos y reduce su esterificación en células de tejidos no adiposos. En condiciones de acción deficiente de la leptina, las enzimas que intervienen en la oxidación de los ácidos grasos en la célula β están reducidas con un aumento concomitante de las enzimas lipogénicas que favorecen la

acumulación de triacilglicéridos. Al inicio, en modelos animales, esto resulta en hiperplasia e hiperinsulinemia pero posteriormente, al alcanzar la cantidad de triacilglicéridos su pico máximo, se observa un deterioro funcional e hiperglucemia, al final la masa de las células β se reduce a su tamaño original. En la fase en la cual las células β manifiestan el deterioro funcional, reducen su expresión del transportador de glucosa 2 (GLUT2, *Glucose Transporter 2*), y pierden la respuesta a la glucosa (Gómez y Aguilar, 2008). El efecto es causado por los ácidos grasos y no directamente por los triacilglicéridos, además de mediadores de daño tales como la ceramida, los cuales inducen la producción de NO y la apoptosis de la célula β .

4.1.4.10. Anormalidades en la acción de insulina

La insulina tiene múltiples efectos en el metabolismo tanto en el de carbohidratos como en el de proteínas y lípidos, observándose una reducción en la acción de la insulina (Gómez y Aguilar, 2008). Los defectos en la acción de la insulina definidos en DM2 son los siguientes:

- a) Reducción de la captación y utilización no oxidativa de la glucosa.
- b) Reducción de la inhibición de la producción hepática de la glucosa.
- c) Reducción de la inhibición de la lipólisis.

En la DM2 se observa resistencia a la insulina, es decir, de su acción metabólica subnormal aun en concentraciones plasmáticas normales, y resistencia a la acción de la glucosa en la regulación de su propio metabolismo (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.11. Anormalidades en la acción de la insulina en el hígado

Los pacientes con DM2, la tasa de producción hepática de glucosa en el estado basal o post-absortivo está aumentada en la mayoría de estos individuos, la cual es directamente proporcional a la glucemia. Esto ocurre a pesar de que la concentración plasmática de insulina en ayunas es mayor de lo normal, lo cual implica resistencia hepática a la acción inhibitoria de la insulina sobre la producción de glucosa, y que la producción hepática de glucosa es un factor determinante de la hiperglucemia en ayunas (Gómez y Aguilar, 2008).

A diferencia de los sujetos sanos, en los individuos diabéticos el aumento de la gluconeogénesis hepática es el mecanismo predominante de la mayor producción basal de glucosa, contribuyendo aproximadamente al 90% del incremento de la producción de glucosa en ayunas. Además del glucagón, la oxidación de los ácidos grasos estimula la gluconeogénesis hepática. Los individuos diabéticos tiene una mayor concentración de ácidos grasos libres en ayunas, una mayor tasa de oxidación de lípidos y una menor supresibilidad de la lipólisis por la insulina. La mayor oxidación intrahepática de ácidos grasos resulta en una acumulación de acetil Co-A, lo cual estimula la actividad de la piruvato carboxilasa, enzima reguladora de la gluconeogénesis (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.4.12. Anormalidades en la acción de la insulina en el músculo

En el estado basal la captación muscular de glucosa está moderadamente aumentada en individuos con DM2. Sin embargo, hay una reducción en el metabolismo oxidativo de la glucosa en el músculo. Resultando en mayor metabolismo anaeróbico de la glucosa y producción de lactato muscular, el cual es liberado a torrente sanguíneo y utilizado por el hígado como sustrato gluconeogénico (Gómez y Aguilar, 2008). Además de la disminución del glucógeno en un 50% en los pacientes diabéticos.

En conclusión, la fisiopatología de la DM2 está compuesta por la coexistencia de la resistencia a la insulina, la regulación deficiente de la producción hepática de glucosa, y la disfunción de las células β (Gómez y Aguilar, 2008).

4.1.5. Criterios de Diagnóstico

Aunque es importante integrar los signos y síntomas recopilados en la historia clínica del paciente, también saber que la mayoría de los casos de DM2 son asintomáticos. Por este motivo se deben realizar chequeos poblacionales. A continuación se desglosan los criterios y algoritmo diagnósticos aportados por la ADA y por el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social), este último fundamentado por la NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.

Según la ADA (2013), los criterios de diagnóstico de DM2 son:

- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) \geq 6.5%

El cual debe ser realizado en un laboratorio que emplee un método certificado por el *National Glicohemoglobin Standardized Program* (NGSP) y estandarizado según el ensayo *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT).

- Glucemia plasmática en ayunas \geq 126 mg/dL

Entendiendo como ayuno como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.

- Glucemia plasmática a las 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) \geq 200 mg/dL
- Glucemia plasmática \geq 200 mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

Una cifra diagnóstica de DM con cualquier de las pruebas (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con la misma prueba (ADA, 2002).

En determinadas situaciones, tales como hemoglobinopatías o situaciones con volumen de hematíes alterado (gestación, anemia ferropénica, hemólisis), el diagnóstico debe hacerse sólo con los criterios de glucemia (ADA, 2002).

En ocasiones se dispone de resultados de dos pruebas diferentes (por ejemplo, glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada) de un mismo paciente. Si los resultados de ambos test están por encima del punto de corte, se establece el diagnóstico de Diabetes. Si son discordantes, se debe repetir el que esté por encima del punto de corte para poder confirmar el diagnóstico. Si esta segunda determinación estuviera por debajo del punto de corte de diagnóstico, se recomienda seguimiento del paciente (ADA, 2002). En la figura 1, se detalla el algoritmo diagnóstico sugerido por la ADA así como los motivos para llevarlo a cabo.

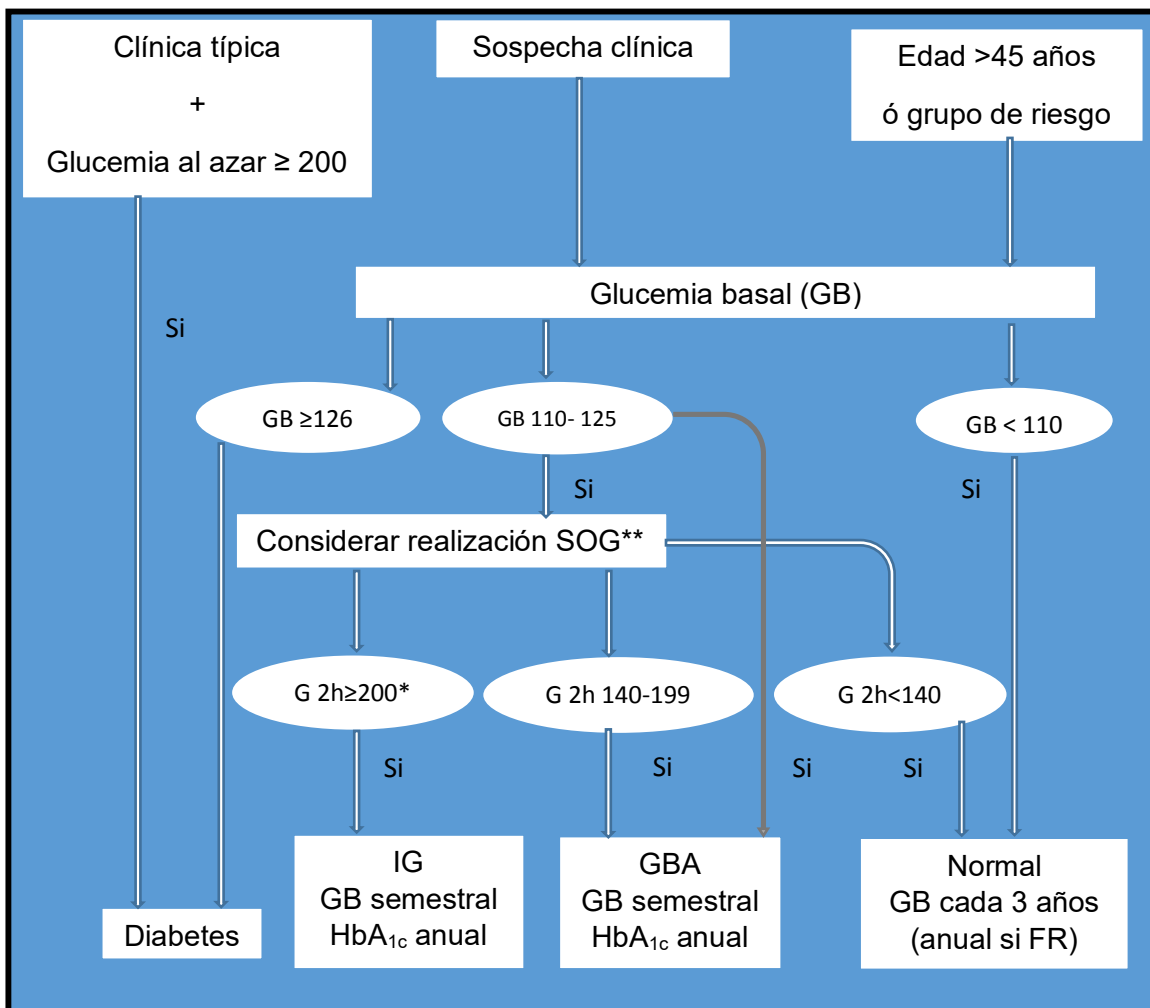


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la diabetes y los trastornos de la regulación de la glucosa según la ADA 2014

Los valores de glucemia se expresan en mg/dL. Se considera diagnóstico de DM2 si HbA1c A1C es mayor o igual 6.5% ADA: American Diabetes AsolG: Intolerancia a la Glucosa; GBA: Glucemia Basal Alterada; SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa; G 2h: Glucemia a las 2 horas de la SOG con 75 g de glucosa. *Se debe confirmar siempre con una segunda determinación.

En México se ha establecido un algoritmo similar de diagnóstico de DM2, al cual se ajusta el IMSS de acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010, el cual esta descrito en la figura 2. Identificándose los factores de riesgo más comunes en la población, así como las pruebas sugeridas, no incluyendo a HbA_{1c} a diferencia de los criterios de la ADA.

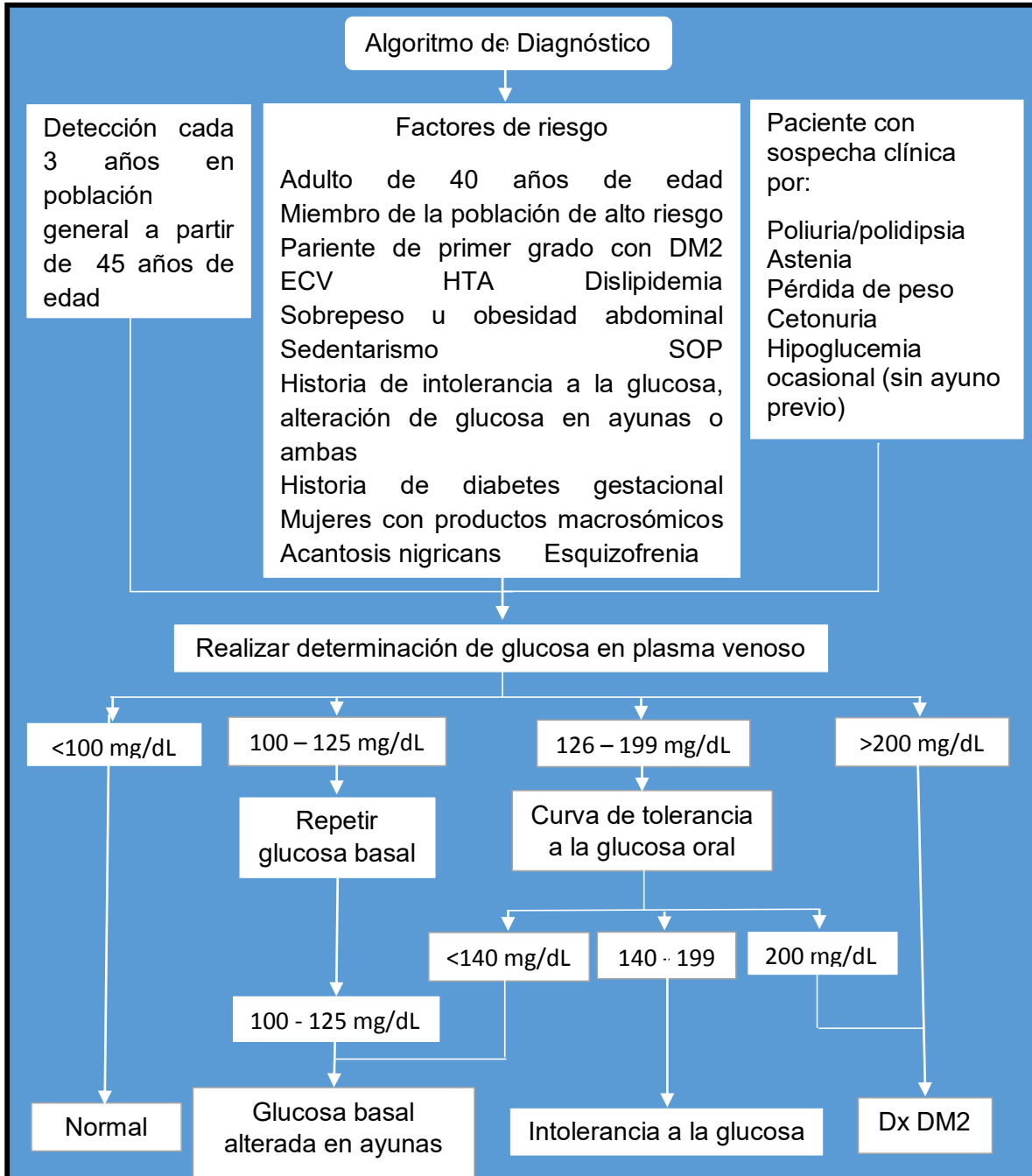


Figura 2. Algoritmo de Diagnóstico de DM2 aplicado a la población mexicana por el IMSS

Imagen obtenida de NOM-015-SSA2-2010. El algoritmo diagnóstico inicia se aplica a la población a partir de 45 años de edad cada 3 años, identificando los factores de riesgo así como síntomas y signos sospechosos. Se integran la determinación de glucemia basal y la curva de tolerancia a la glucosa. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social, SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico, Dx: Diagnóstico.

La propuesta de algoritmo y criterios de diagnóstico se fundamentan en la importancia epidemiológica que representa la DM2 en la población mundial y, particularmente, en México. A continuación se expondrán los detalles más ilustrativos a este respecto.

4.1.6. Epidemiología

La DM2 se considera una epidemia mundial, similar a la epidemia a causa del VIH-SIDA durante los últimos 20 años del siglo XX, transcurriendo durante las primeras décadas del siglo XXI. Esto se prevee puesto que en los últimos 20 años se ha duplicado el número de pacientes con DM2 mundialmente (Ochoa, 2008). A continuación se mencionaran algunos datos epidemiológicos relevantes.

A nivel mundial se observa la tendencia al incremento de la prevalencia de los pacientes diagnosticados con DM2. En el 2008, en EUA al rededor de 20.8 millones de personas tenían diagnóstico de DM2, es decir, el 7% de la población, constituyendo así un importante problema de salud pública. En la población hispana, en ese mismo año se reconocían 2.5 millones de individuos mayores de 20 años con ese padecimiento (Ochoa, 2008). Según cifras de la *International Diabetes Federation* (IDF), en el 2011 había 266 millones de casos diagnosticados con DM (IDF, 2011). Según la OMS, en 1995 había 30 millones de personas con DM, sin embargo su incremento es significativo pues en el 2012 había 347 millones de personas con DM2 (Hernández, y Gutiérrez, 2012). En el mundo hay más de 347 millones de personas con DM (OMS, 2014).

La estimación de crecimiento para la prevalencia de DM entre los años 2010 – 2030 en los diferentes continentes y países supone un aumento del 72% (Pedro-Botet, Benaiges, y Pedragosa, 2012). Según una estimación realizada por la IDF, utilizando la base de datos estadísticos del Instituto Internacional de Diabetes en Australia, para el 2025 se espera un aumento entre 240 a 380 millones de personas con diagnóstico de DM2 (Ochoa, 2008). Incrementándose para el 2030 a 552 millones de personas, es decir, 1 de cada 10 adultos presentará la enfermedad. Explicándose por la prevalencia del 11.5% de adultos con riesgo por intolerancia a la glucosa, por lo cual se espera un

crecimiento de 47.2% para el año 2030 (IDF, 2011). Según proyecciones de la OMS, la DM será la séptima causa de mortalidad en 2030 (OMS, 2014).

Las previsiones a nivel mundial muestran cómo el número de individuos con DM2 aumentará por encima del crecimiento de la población adulta. Habrá un exceso de sujetos con DM2, 50.7% dentro de 19 años (2030). Siendo que la media de crecimiento anual de 2.7%, es decir, 1.7 veces el crecimiento anual de la población adulta mundial (Seguí, 2014).

De acuerdo al género, es más frecuente en varones que en mujeres, es decir, 185 millones de hombres y 181 millones de mujeres presentan DM. Siendo más común en países con ingresos económicos bajos o medianos, ya que representan al 80% de la población diabética a nivel mundial (IDF, 2011). El aumento en el número de individuos con DM2 por países estará inversamente relacionado con el nivel de ingresos, con mayores incrementos en los países con bajos ingresos (92%), seguido por los bajos o medios ingresos (57%), ingresos medio altos (46%) y altos ingresos (25%) (Seguí, 2014). Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios (OMS, 2014).

El 8.5% de las defunciones registradas en el mundo durante el año 2013, personas entre 20 y 79 años de edad por DM, es superior al 50% en algunas poblaciones (Agudelo-Botero, y Dávila-Cervantes, 2015). Aunado a lo anterior la DM reduce la esperanza de vida entre 5 y 10 años (Hernández, y Gutiérrez, 2012). Se calcula que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencias de hiperglucemia en ayunas (OMS, 2014). Por esto es trascendente el considerar las complicaciones asociadas (Pedro- Botet, et al., 2012). El máximo de la población diabética está entre los 40 a 59 años de edad (IDF, 2011)

Tocante a la zona geográfica, EUA, México y Canadá representan la segunda zona de mayor prevalencia de DM a nivel mundial (IDF, 2011). La prevalencia nacional es de 11.7% en México, solo superado por Puerto Rico con 15.4%. En el 2013, la Región de América Central y Sur América concentró 24.1 millones de diabéticos, no obstante, para el años 2035 se estima ascenderá un 59.8%. Para el período comprendido del año 2000 al 2011 en América Latina, México sobresalió por presentar la tasa de

mortalidad más alta y por perder las personas más años de vida por DM que el resto de países. En otras palabras, los mexicanos perdieron en promedio 1.13 años de vida por DM. Cerca del 80% de los años de vida perdidos por DM ocurrieron entre los 50 y los 74 años de edad (Agudelo-Botero, y Dávila-Cervantes, 2015). Por lo cual se justifican el efecto negativo en la economía causado por los años de productividad perdidos.

De acuerdo a un estudio epidemiológico realizado en la población general de Latinoamérica, la DM suele ser más común en las mujeres, en personas adultas mayores y en población residente en áreas urbanas. Por otra parte, la mortalidad por esta causa fue mayor en los hombres que en mujeres. En América Latina, la DM ocupa el tercer lugar como causa de muerte, precedida por ECV como son enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares (Agudelo-Botero, y Dávila-Cervantes, 2015).

El panorama de la DM en México en el año 2011, fue más frecuente en la población adulta mayor a 50 años de edad, el 60% de los casos ocurren en mayores de 60 años de edad, representaba el 13% de muertes en adultos, se presentaba con mayor frecuencia en varones que en mujeres, es decir, 151,000 y 130,000 respectivamente (IDF, 2011). Datos similares a los referentes a la población mundial.

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) realizada en el año 2012, había 6.4 millones de adultos con DM, representando el 9.2% de los adultos en México. Sin embargo, es probable que la cifra real sea el doble de lo estimado puesto que muchos pacientes no conocen su diagnóstico (Hernández-Ávila, Gutiérrez, Reynoso-Noverón, 2013). Siendo de vital importancia su detección temprana puesto que el 50% de los diabéticos no están diagnosticados, es decir, 183 millones de personas a nivel mundial (IDF, 2011).

La DM representa un alto costo institucional, social y económico (Agudelo-Botero, y Dávila-Cervantes, 2015). A nivel mundial, la DM también tiene un impacto social y económico, por lo cual en el 2011 se utilizaron al cuidado médico a causa de la diabetes 465 billones de dólares, representando el 11% de los gastos de cuidados en adultos de los 20 a los 79 años de edad (IDF, 2011). El costo anual para la atención

a la DM en el año 2012, trascendió a 3,872 millones de dolares por persona, con un aumento del 13% con respecto al 2011 (Hernández, y Gutierrez, 2012). Para el año del 2012, el sistema de salud en México invirtió en recursos 3,430 millones de dólares, en atención y complicaciones asociadas a la DM. Al no lograr un adecuado control metabólico, aumenta la incidencia de las complicaciones. De los pacientes identificados como diabéticos, 16% (más de 1 millón de pacientes) no tienen protección en materia de salud (Hernández-Ávila, et al., 2013). Solamente el 25% de la población con DM, da seguimiento a su control metabólico. El 63.2% de los diabéticos asisten con periodicidad a sus consultas médicas, de ese porcentaje el 70.6% se realiza determinaciones constantes de colesterol y triacilglicéridos, el 21.7% da vigilancia estricta del control metabólico por medio de la determinación de glucemia y el solo el 7.7% por medio de HbA_{1c} (Hernández, Morales, Villalpando, Noverón, y Ávila, 2012).

De acuerdo al 7.7% de pacientes que realizan monitoreo de su control metabólico por medio de la determinación de HbA_{1c}, el 24.7% de los pacientes tiene riesgo alto (con valores de HbA_{1c} entre 7 – 9%), y el 49.8% presentan riesgo muy alto (con valores de HbA_{1c} >9%) de padecer complicaciones asociadas a la DM. Ante esto resulta alarmante que un número reducido de pacientes diabéticos reciban atención personalizada para prevenir complicaciones, por ejemplo, solo el 8.6% tienen revisión oftálmica, y el 14.1% revisión de pies. Los datos anteriormente expuestos revelan que el tratamiento farmacológico incumple su objetivo de brindar apoyo al control metabólico (Hernández, et al., 2012). Esto implica un importante monto de recursos que requieren los prestadores de servicio de salud para su atención. Además, implica el costo económico y emocional para los pacientes con DM y sus familiares (Hernández, y Gutiérrez, 2012).

El 42% (2.7 millones de personas) pertenecen al IMSS, el 12%(800 mil) a otras instituciones y el 30% (1.9 millones de personas) al Sistema de Protección Social en Salud (SPSS). Ahora bien de los pacientes diagnosticados como diabéticos, únicamente el 14.2% no asistieron al médico para control metabólico en al menos 12 meses previos a la realización de la encuesta, por ende, no están sujetos a un tratamiento ni a medidas de profilaxis a complicaciones asociadas (Hernández, y

Gutiérrez, 2012). Por todo lo anteriormente expuesto, la DM y enfermedades asociadas ponen en riesgo la viabilidad del sistema de salud.

En el 2012 según la IDF, México era considerado el sexto país en el mundo con el mayor número de pacientes con DM. En México, la prevalencia de diagnóstico de DM según el género es del 8.6% en mujeres, y 9.67% hombres, siendo discretamente más elevado en varones. Con respecto a los estados de la República Mexicana con mayor prevalencia en su población encabezan la lista el Estado de México, Nuevo León y el Distrito Federal. Además, la prevalencia en adolescente es muy baja aunque existente, correspondiendo al 0.68% con diagnóstico definitivo de DM, es decir, 155,000 jóvenes (Hernández-Ávila, et al., 2013).

El comportamiento de la morbilidad y mortalidad por DM es el resultado de la compleja interacción de factores de riesgo individual y estructural, entre ellos genéticos, estilo de vida, el medio ambiente y determinantes sociales. A continuación se mencionaran algunos factores de riesgo.

4.1.7. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DM2 son mayoritariamente los mismos que juegan un papel central para las ECV. Se reconocen los siguientes factores de riesgo de acuerdo al género expuestos en la tabla 3 (OMS, 2015).

Tabla 3. Principales factores de riesgo para desarrollar DM2 de acuerdo al género según la OMS			
Factores de riesgo			
Mujeres > Hombres	Mujeres ~ Hombres		Solo mujeres
Tabaquismo (mayor riesgo)	HTA	↑ Colesterol Total	Admón. de anticonceptivos orales Tx de reemplazo hormonal SOP Cercano a menstruación
↑TAG (mayor riesgo)	↓cHDL	Sedentarismo	
Diabetes (más prevalente)	Estrés	Dieta insalubre	
Obesidad (más prevalente)	Hiperlipidemia		
Depresión (más prevalente)			

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de OMS, 2015. Las mujeres son mas propensas a padecer DM2 por tener mayor prevalencia, y al poseer factores de riesgo exclusivos atribuidos a aspectos hormonales. >: mayor que, ~: similar a, TAG: Triacilgliceridos en plasma, HTA: Hipertensión arterial, ↑: elevado, incrementado, ↓: disminuido, bajo, cHDL: Colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Densidad, Tx: Tratamiento, terapia, SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico.

La DM2 y la obesidad han adquirido comportamiento epidémico muy vinculado al incremento de sedentarismo, ingesta calórica desproporcionada por el gasto calórico y al progresivo envejecimiento de la población (Pedro-Botet, et al., 2012). Los individuos con riesgo de desarrollar DM, con sobrepeso u obesidad, deben seguir la recomendación de la pérdida ponderal por su efecto beneficioso, entre otros factores, sobre la RI (Arrieta, Pardo, Maldonado, Obaya, Matute, Petrecca, Alonso, Sarabia, Sánchez-Margalet, Alemán, Navarro, Becerra, Durán, Aguilar, y Escobar-Jímenez, 2015).

Por ejemplo, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la aparición de DM2, causando resistencia a la insulina en personas fumadoras con normopeso, comparable a la que ocasiona la obesidad abdominal en no fumadores (Molina, et al., 2012).

4.1.8. Complicaciones diabéticas

En los pacientes con DM el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin DM a causa de complicaciones diabéticas (OMS, 2014). Las complicaciones diabéticas son muy relevantes en el monitoreo del paciente diabético, por ello se clasifican en macrovasculares y microvasculares. Consecuencia inmediata de las alteraciones bioquímicas inherentes a la DM2 es el aumento de riesgo de enfermedad del pequeño o gran vaso sanguíneo (Seguí, 2014). De acuerdo a *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), el 50% de los pacientes con DM2 presenta complicaciones al momento del diagnóstico (Pedro-Botet, et al., 2012).

Las complicaciones microvasculares engloban la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, y habitualmente cursan de forma asintomática (Molina, et al., 2012). Las complicaciones macrovasculares incluyen las manifestaciones clínicas de la arterosclerosis, es decir, las enfermedades coronarias arterial, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. El 80% de la mortalidad en pacientes diabéticos es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, estimándose que por cada 1% de incremento de HbA_{1c}, se aumenta alrededor del 18% el riesgo cardiovascular (RCV) (Molina, et al., 2012). Las complicaciones macrovasculares son las principales causas de mortalidad (Ochoa, 2008).

Con el tiempo, la DM puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios (Molina, et al., 2012). A continuación se describen las principales complicaciones micro y macrovasculares:

- **Cardiovascular:** La DM aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y accidentes cerebrovasculares) (Molina, et al., 2012). La DM2 se asocia al incremento de riesgo a desarrollar ECV de 2 a 4 veces en comparación a un paciente no diabético. La enfermedad arteriosclerótica es la causa primordial de morbimortalidad en la DM, hasta el 80% de diabéticos tipo 2 fallecerán por esta razón (75% por arteriosclerosis coronaria, 25% por enfermedad cerebrovascular ó arterial periférica) y representando el 75% las complicaciones vasculares como causa de hospitalización (Pedro-Botet, et al., 2012).
- **Neuropatía:** La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación (Molina, et al., 2012). La neuropatía diabética afecta al 18% de pacientes diagnosticados con DM2, siendo la primera causa de insuficiencia renal terminal. La neuropatía diabética es del 12% de pacientes es la primera causa de amputación no traumática en extremidades inferiores (Pedro-Botet, et al., 2012).
- **Retinopatía:** La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo (Molina, et al., 2012). La retinopatía afecta al 21% de pacientes con DM2 al momento del diagnóstico. Es considerada la primera causa de ceguera en el mundo occidental en adultos de 20 a 74 años (Pedro-Botet, et al., 2012).
- **Insuficiencia renal:** La DM se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal (Molina, et al., 2012).

Según la ENSANUT referente al año 2012, el 47.6% (3 millones) presentaron visión disminuida, el 38% (2.4 millones) ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies, 13.9% (889 mil) daños en la retina, 2% (128 mil) amputaciones, 1.4% (89 mil) diálisis, y 2.8% (182 mil) infartos (Hernández, y Gutiérrez, 2012).

4.2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

4.2.1. Definición

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos (OMS, 2015). La principal complicación macrovascular en el paciente diabético es la macroangiopatía, definida como la afectación arteriosclerótica de las arterias de mediano y gran calibre; siendo responsable de más del 60% de las muertes de dichos pacientes. La causa es que la placa de ateroma tiene un inicio más temprano, una evolución más agresiva y afecta especialmente a mujeres (Molina, et al., 2012) .

La aterosclerosis es el endurecimiento de las arterias, en la que existe infiltración de la íntima con macrófagos cargados de grasa, proliferación de células musculares con fibrosis y reducción de la luz del vaso sanguíneo. Algunas placas pueden calcificarse, por ello existe daño endotelial y predisposición para la formación de trombos (NOM-015-SSA2-2010).

4.2.2. Clasificación

Se clasifican en: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria (infarto agudo al miocardio), enfermedad cerebrovascular (apoplejía), enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita y miocardiopatías (OMS, 2015).

Las ECV incluyen:

- Enfermedad isquémica coronaria: Constituidas por Infarto Agudo al Miocardio (IAM), angina de pecho, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.
- Enfermedad cerebrovascular: Se clasifica en esta categoría al ictus, y accidente isquémico transitorio.
- Enfermedad arterial periférica: También denominada claudicación.

- Aterosclerosis aórtica y aneurisma de aorta torácica o abdominal e isquemia e otras zonas vasculares, por ejemplo, la intestinal (Bayod, et al., 2013).

Según la localización de la obstrucción consecuente de la complicación de la placa aterosclerótica, esta oclusión puede dar lugar a síndrome coronario agudo (SCA) o accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ocasionar muerte súbita o dejar graves secuelas a quienes lo sufren (Martin-Ventura, et al., 2009).

4.2.2.1. Enfermedad coronaria en diabéticos

La DM2 incrementa el riesgo 2 a 3 veces a desarrollar una ECV con respecto al paciente no diabético; siendo la enfermedad coronaria la principal causa de muerte entre estos pacientes. Teniendo manifestaciones tales como angina, IAM, o muerte súbita. Aunque el curso de la enfermedad más frecuentemente es asintomático en los diabéticos (Molina, et al., 2012).

En contraste con los pacientes con DM1, los pacientes con DM2, hasta el 16% de los varones y el 23% de las mujeres presentan en el electrocardiograma (ECG) alteraciones sugestivas de enfermedad coronaria, siendo más propensas las mujeres al desaparecer su protección relativa. Aproximadamente el 20% de los pacientes diabéticos tienen SCA (Síndrome Coronario Agudo), y el 22% de los pacientes son diagnosticados con DM2 tras el primer evento cardiovascular. Por lo anterior, alrededor del 45% de los sujetos con SCA tienen DM2 (Molina, et al., 2012).

El pronóstico se ve afectado al ser la DM2 una enfermedad concomitante en el paciente con enfermedad coronaria, ya que presentan mayor extensión de la enfermedad angiográficamente, incluyendo la afectación de pequeños vasos, a múltiples niveles, la mayor frecuencia de enfermedad de tronco junto a una menor formación de vasos colaterales, una fracción de eyección más baja y la tendencia a la formación de trombos (Molina, et al., 2012).

Se estima que el 20% de los pacientes con SCA tienen antecedentes de DM2, mientras existen reportes de hasta el 45%. Sin embargo, pacientes con reciente diagnóstico de DM2 tienen aumento de la mortalidad tras un IAM. Causado por la presencia de enfermedad coronaria más difusa y extensa, con mayor reserva vasodilatadora y actividad fibrinolítica, aumento en la agregación plaquetaria, aunada a disfunción

autonómica, por otra parte la dificultad de determinar el diagnóstico correcto (Molina, et al., 2012).

4.2.2.2. Enfermedad cerebrovascular

La prevalencia de DM2 en pacientes con ECV se estima entre el 15 y el 33% de los pacientes. Teniendo mayor susceptibilidad a la arteriosclerosis, así como a la presencia de factores de riesgo proaterogénicos como HTA y dislipidemia, siendo la enfermedad cardiovascular causa predominante de morbimortalidad a largo plazo en pacientes con DM2 (Molina, et al., 2012).

4.2.3. Fisiopatología

El riesgo cardiovascular se detona con la arteriosclerosis subclínica. La arteriosclerosis es un proceso patológico complejo y progresivo de la pared arterial que afecta especialmente a las arterias coronarias, cerebrales y periféricas. Las lesiones arterioscleróticas son resultado de complejas interacciones entre células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente vinculada en el proceso de remodelación vascular (Bayod, et al., 2013). La aterosclerosis es una enfermedad difusa del árbol arterial que progresa de forma silente como resultado de un proceso inflamatorio crónico de las etapas iniciales (estría grasa a las de rotura, y trombosis, siendo la causa de los síndromes clínicos) (Páramo, Orbe, Beloqui, Colina, Benito, Rodríguez, y Díez, 2008).

El proceso arteriosclerótico se desarrolla de la manera siguiente:

- a. Estrías grasas: La arteriosclerosis comienza desde la infancia con el desarrollo de lesiones iniciales.
- b. Placas arterioscleróticas o de ateroma: Las estrías evolucionan macroscópicamente a lesiones más avanzadas, llamadas placas arterioscleróticas o de ateroma. Histológicamente son fibroadiposas (abundantes en lípidos y células) o fibrosas (abundante en matriz extracelular y escasos lípidos). Aumentan en frecuencia y gravedad en función con la edad (Bayod, et al., 2013).

- c. Placas vulnerables: Por el proceso inflamatorio, las placas arterioscleróticas se hacen más débiles, y pueden romperse o complicarse dando lugar a fenómenos de trombos, que por ende, dando lugar a crecimiento de la placa y /o accidentes vasculares agudos (IAM, ictus cerebral).

En la figura 3 se resume la evolución de la placa de ateroma (Bayod, et al., 2013).

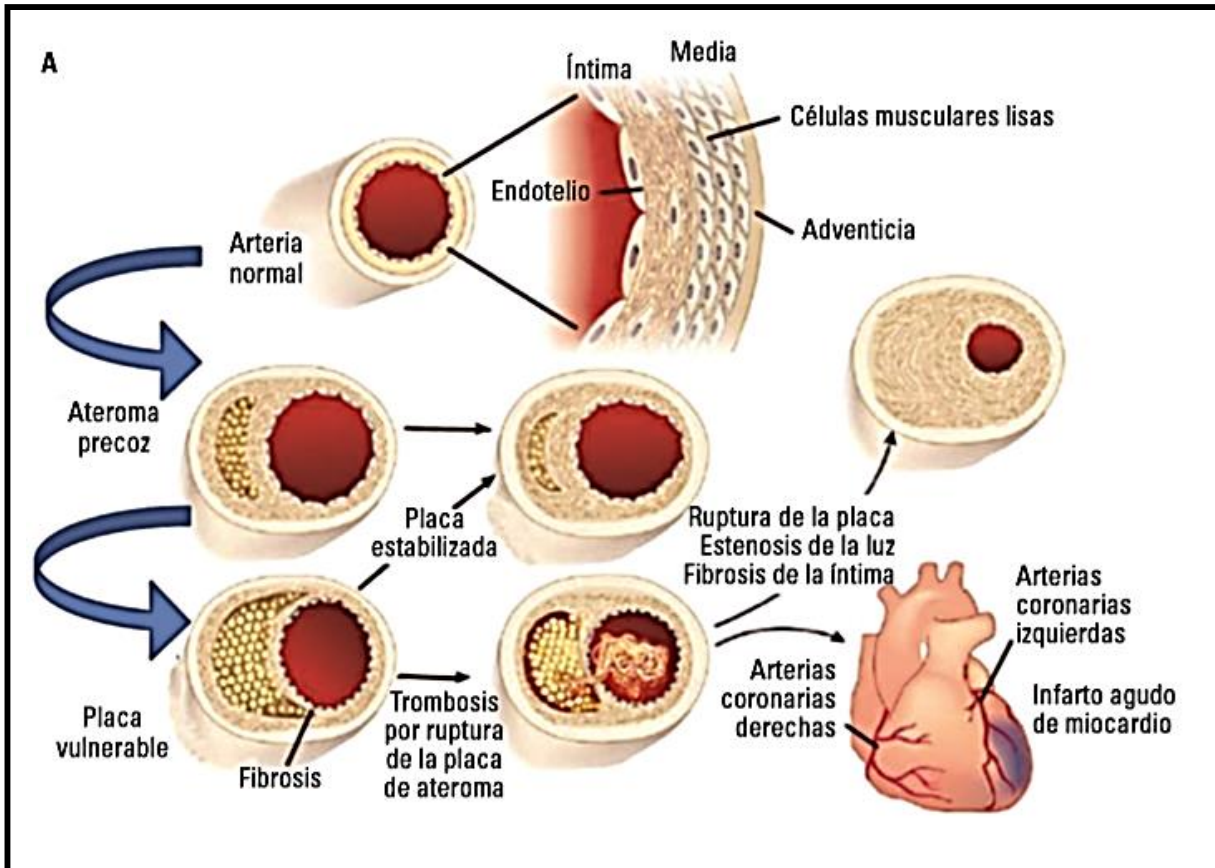


Figura 3. Evolución de la placa de ateroma

Imagen obtenida de Bayod, et al., 2013. La arteria normal está constituida por endotelio, íntima, media, células musculares lisas y adventicia. La arteriosclerosis inicia desde la infancia, evolucionando macroscópicamente y dando lugar al ateroma precoz. Por consecuencia del proceso inflamatorio, se debilitan y rompiéndose; esto causa trombosis, crecimiento de la placa y/o accidentes vasculares agudos.

Se describirá cada una de las etapas evolutivas de la placa de ateroma.

a) Formación de estrías grasas

Las estrías grasas consisten en un engrosamiento focal de la íntima arterial con un aumento de células musculares lisas (CML) y matriz extracelular. Acumulando lípidos en espacios intra y extracelulares (apolipoproteína E (Apo E), remanentes VLDL, LDL y HDL) y conteniendo macrófagos y linfocitos T (LT) (Bayod, et al., 2013).

El endotelio vascular constituye una barrera biológicamente activa entre la sangre y el resto de los tejidos, capaz de recibir estímulos (locales y/o sistémicos) y modificar su estado funcional con el objetivo de contribuir a mantener la homeostasis de la pared vascular. Por lo cual se le define como una capa unicelular tromborresistente que separa al tejido hemático del resto de los tejidos subendoteliales, potencialmente trombogénicos. Además, modula el tono muscular arterial, intercambio de numerosas sustancias entre la sangre y los tejidos, y el tránsito de células inflamatorias hacia la pared vascular (Bayod, et al., 2013).

La disfunción endotelial es el primer paso para el desarrollo de la arteriosclerosis. Considerando las propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio vascular, está mediada por la síntesis y liberación de sustancias como el óxido nítrico (NO), molécula inhibidora de la agregación plaquetaria, con elevada actividad vasodilatadora y antiinflamatoria. La disfunción endotelial con alteración de vasodilatación depende de óxido nítrico y favorece la permeabilidad endotelial a las partículas LDL. La RI activa la señalización inducida por la proteincinasa y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que favorece la producción de LDL oxidadas (Pedro-Botet, et al., 2012).

El NO cumple diferentes funciones antiaterogénicas y antitrombóticas entre las que destacan:

- Previene la expresión de moléculas proinflamatorias como el factor nuclear NFkB y de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), la adhesión e infiltración de leucocitos.
- Inhibe la proliferación de las CML.

-Favorece la remodelación vascular por medio de la reparación de las células endoteliales.

Además, el endotelio en su función antitrombótica produce prostaciclina, y ecto-ADP-asa, que modulan la activación plaquetaria, la activación de la antitrombina III y proteína C, inhibidores de trombina, y la síntesis de activador tisular de plasminógeno (Bayod, et al., 2013).

La disfunción endotelial, especialmente, inducida por las LDL oxidadas, es la vía final común del daño del endotelio por los diferentes factores de riesgo cardiovascular. En zonas de la pared vascular predispuestas a las lesiones arterioscleróticas, el endotelio disfuncionante se hace más permeable a las lipoproteínas, principalmente LDL. Las LDL se acumulan en la íntima e interaccionan con los proteoglicanos de la matriz extracelular, hecho que favorece su permanencia en la íntima y su modificación mediante oxidación u otras transformaciones químicas. En la oxidación de las LDL participan las oxidasas expresadas en células vasculares, las lipooxigenasas leucocitarias y las mieloperoxidasas monocíticas. Las LDL modificadas son iniciadoras del proceso inflamatorio. Las lipoproteínas como HDL, VLDL y lipoproteínas ricas en triacilglicéridos también tienen efecto proinflamatorio (Bayod, et al., 2013).

Las LDL oxidadas estimulan la liberación de sustancias proinflamatorias, citocinas y factores de crecimiento. Las principales implicadas son la proteína quimiotáctica monocítica MCP-1, la molécula de adhesión intercelular ICAM-1, la molécula de adhesión celular vascular (VCAM)-1, los factores de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos, el ligando soluble CD40, las interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-18) y el factor de necrosis tumoral alfa(TNF- α). Se asocian a un mayor riesgo vascular el incremento de los marcadores sistémicos de inflamación tales como proteína C reactiva y LP-PLA2 (lipoproteína asociada a fosfolipasa A2) (Bayod, et al., 2013).

La IL-1 y el TNF- α aumentan la expresión de las moléculas de superficie de adhesión celular ICAM-1, VCAM-1, CD40, CD40L y P-selectina en las células endoteliales, CML y macrófagos. Esto induce proliferación celular, sustancias oxidantes, estimulan las metaloproteínas (MMP), e inducen la expresión de factor tisular (FT). El aumento de la

expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales interactúa con una integrina (VLA-4) expresada por los monocitos y LT favoreciendo su adhesión y paso a la íntima de leucocitos mediante diapédesis a través de las uniones intercelulares. En la migración de los leucocitos están implicadas algunas citocinas llamadas quimiocinas, inducidas por IFN- γ , MPC-1, IL-8 para los monocitos e IP-10 (Proteína 10 inducible por IFN- γ), ITAC (Quimiocina de linfocitos T inducible por IFN γ), MIG (Monocina de linfocitos T inducible por IFN- γ) y fractalcina para los LT. Las moléculas de adhesión y las moléculas quimiotácticas se expresan de forma casi simultánea en las células endoteliales lo cual indica una activación concertada de diferentes genes, a través de un factor de transcripción común como NF κ B. Los monocitos se transforman en macrófagos que captan las moléculas lipídicas acumuladas en la íntima, especialmente las LDL modificadas, dando lugar a células espumosas. Las cuales se replican estimuladas por el M-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Monocitos), GM-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos) e IL-3 (Bayod, et al., 2013).

La hidrodinámica es la teoría más aceptada para explicar la distribución espacial de las placas de ateroma. Las placas se forman con mayor frecuencia en las zonas de flujo turbulento (tras el nacimiento de ramas y bifurcaciones arteriales). El flujo laminar, por tensión de cizallamiento, entendiéndose como la fuerza, por unidad de área, que el flujo sanguíneo ejerce en la pared vascular, y depende de la viscosidad sanguínea y del perfil de velocidad del flujo sanguíneo, aumenta la expresión de algunos genes que protegen contra el desarrollo de la arteriosclerosis, por ejemplo, el gen de la superóxido dismutasa (SOD) que reduce el estrés oxidativo, y el gen de la NO sintetasa el cual aumenta la producción de NO. En dicho proceso están implicados diferentes factores de transcripción como en KLF-2 (Factor como Kruppel tipo 2) y la proteína Txnip (Proteína interactiva de Tiorredoxina). Las unidades de medida se expresan en dinas/cm² y los valores fisiológicos en el sistema venoso oscilan entre 1 y 6 dinas/cm², mientras que en el sistema arterial son ≥ 10 -15 dinas/cm². En contraste, una reducción de la tensión de cizallamiento, como ocurre, por ejemplo, en determinados segmentos de las bifurcaciones arteriales, favorece la oxidación y la acumulación lipídica en la íntima (Bayod, et al., 2013)

b) Evolución, crecimiento de la placa y proceso inflamatorio

La inflamación de la placa desempeña un papel medular en su progresión y crecimiento. Las células espumosas sintetizan numerosas sustancias proinflamatorias como citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, factor activador de las plaquetas (PAF, *Platelet Activating Factor*), FT, IFN- γ , MMP y sustancias oxidantes como el anión superóxido que mantienen el estímulo quimiotáctico para leucocitos, aumentan la expresión de receptores *scavenger*, promueven la replicación de macrófagos y regulan la acumulación de CML, en la íntima. Las LDL modificadas, la b2-glicoproteína b y otras sustancias activan los LT que también participan en este proceso. Los LT CD4 pueden elaborar citocinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , entre otras) y antiinflamatorias (IL-10, TGF- β), los CD8 elaboran sustancias citotóxicas que promueven en la citólisis y apoptosis de los macrófagos, CML, y células endoteliales (Bayod, et al., 2013).

Por otra parte, los receptores *scavenger*, presentes en macrófagos, CML y células endoteliales, reconocen a LDL oxidadas o modificadas por algún otro mecanismo. Sin embargo, no presentan mecanismo regulador como participantes en la vía endógena del metabolismo de los lípidos, lo que ocasiona que se carguen de colesterol indefinidamente y participen en el desarrollo de la lesión ateromatosa (Martínez, Martín, Garzón, y Hernández, 2012).

El PAF atrae CML de la media que migran a la íntima donde se replican y acumulan. También interviene en el proceso el sistema activador del plasminógeno, un tipo de urocinasa y su receptor (UPAR, CD87) que, a través de la plasmina modulan la necesaria proteólisis pericelular. Las LDL modificadas estimulan la síntesis de proteínas con efectos inflamatorios (PTX3, Proteína relacionada a Pentraxina 3), e inhiben la migración de las CML. Los LT CD8 y citocinas solubles provocan la apoptosis y citólisis de las CML. Las CML estimuladas por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- β (Factor de crecimiento transformante beta 1) de los LT producen abundante matriz extracelular, que a su vez es degradada por las MMP de los macrófagos. Paralelamente, la neoangiogénesis en la media a partir de los *vasa vasorum* de la adventicia, mediada por diferentes factores de crecimiento

(VEGF-1, PIGF, oncostatina). El desarrollo de la microvasculatura de la placa facilita el crecimiento de la misma, la circulación de leucocitos que mantienen la inflamación y al romperse da lugar a una hemorragia intraplaca (Bayod, et al., 2013).

La proliferación de CML forma una cápsula fibrosa alrededor del núcleo rico en lípidos y restos celulares necróticos aumentando la resistencia a la rotura (placa estable). Algunas de las citocinas también pueden dar lugar al proceso de calcificación de la placa. En la patogénesis de la placa también participan la angiotensina II y la endotelina I, por sus efectos vasoconstrictores, estimulan la proliferación y migración de las CML y la producción de matriz extracelular. El estrés mecánico y las LDL estimulan su producción. El proceso que deriva en el crecimiento de la placa se desarrolla en “crisis” desencadenada por diferentes factores tales como procesos inflamatorios sistémicos, rotura de placa, hemorragia intraplaca, entre otros. (Bayod, et al., 2013).

El crecimiento de las placas se clasifica de acuerdo al remodelado, a continuación desglosa cada uno:

- El remodelado excéntrico o positivo tiene lugar durante las primeras fases de crecimientos de la placa.
- El remodelado negativo se desarrolla hasta que la placa supera el 40% del área vascular, causando estenosis intraluminal.

c) Rotura de la placa y trombosis

Aunque en cualquier momento de la evolución de la placa puede tener lugar una complicación que da lugar a un trombo en la superficie endovascular de la misma. Existe una mayor probabilidad de que esto ocurra durante un estado proinflamatorio prolongado (Bayod, et al., 2013).

En el estado proinflamatorio, los LT producen IFN- γ que reduce la síntesis de colágeno de las CML y estimula las células espumosas que segregan diferentes enzimas (MMP, catepsinas) que degradan el colágeno y la elástina de la matriz extracelular, aumenta la apoptosis y citólisis de las CML y macrófagos. Por ende, disminuye el grosor de la cápsula fibrosa y su resistencia a la rotura (placa vulnerable) (Bayod, et al., 2013).

Las CML estimuladas por las LDL oxidadas, los monocitos a través del PPAR- α (Receptor proliferador activado de peroxisoma alfa), las CML y macrófagos apoptóticos generan FT altamente trombogénico. El estado proinflamatorio sistémico se perpetúa por el contenido lipídico liberado de los macrófagos apoptóticos particularmente propenso a la oxidación. La erosión superficial de la misma placa con pérdida del endotelio es otro mecanismo responsable de la trombosis, estando implicadas la apoptosis de las células endoteliales y la degradación de la membrana basal por las MMP (Bayod, et al., 2013).

Por ambos mecanismos, el tejido subendotelial altamente trombogénico entra en contacto con la sangre desencadenándose la coagulación. Se forma así un trombo intraluminal que produce un accidente vascular agudo (IAM, ictus cerebral) si ocupa toda la luz vascular. Sin embargo, la mayoría de las roturas de placa no son clínicamente significativas, porque se forma un trombo mural no oclusivo; la trombina estimula la proliferación de las CML y los factores plaquetarios (TGB- β y PDGF) así como la producción de colágeno; el FT estimula la migración de las células CML, la formación de trombo intraluminal y la proliferación de las células endoteliales que reparan el endotelio dañado. Todo lo anterior, favorece la cicatrización de la placa que habrá sufrido una “crisis” de crecimiento (Bayod, et al., 2013).

Las plaquetas tienen un papel fundamental en la patogenia de la arteriosclerosis. Durante las fases iniciales las plaquetas se adhieren al endotelio disfuncionante, en la fase de crecimiento alcanzan el núcleo de la placa a través de la neovascularización, y en la fase de placa complicada son parte fundamental del trombo. En el proceso de activación y agregación plaquetaria intervienen las LDL oxidadas. Las plaquetas estimulan la formación de células espumosas, la respuesta inflamatoria y la reparación vascular (Bayod, et al., 2013).

En conclusión, el proceso patológico que subyace a las ECV es un engrosamiento gradualmente de la pared arterial debido a la formación de placas ateroscleróticas, las cuales se complican frecuentemente con trombo y pueden dar lugar a SCA o ACV. (Martin-Ventura, et. al., 2009). La ECV más relevante es la arteriosclerosis. Definiéndose como un proceso patológico complejo de la pared arterial que afecta a

las arterias coronarias, cerebrales y periféricas causando las ECV. Participando en la lesión un gran número de factores: endotelio, LDL, CML, moléculas que inician y promueven la inflamación de la placa con un papel fundamental en su progresión y crecimiento (Bayod, et al., 2013).

4.2.4. Epidemiología

Las ECV constituyen un problema de salud pública en todo el mundo, mayoritariamente en muchos países desarrollados. La frecuencia, es alta en países occidentales, de desarrollar ECV es para personas de 40 años, siendo de 49% en hombres y de 32% en mujeres (Bayod, et al., 2013).

Las ECV afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medios: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países, y afectan casi por igual a hombres y mujeres (OMS, 2015). Las enfermedades cardio-metabólicas, es decir, la obesidad, DM2, IAM y ACV, constituyen el problema de salud más relevante en la población latinoamericana. La rápida urbanización experimentada por la población latinoamericana así como los cambios en los hábitos nutricionales y en la actividad física han determinado que en el proceso de adaptación biológica de la población latinoamericana a este proceso medioambiental, se sobre expresen por vía epigenética, sustancias proinflamatorias y aquellas que llevan a la resistencia a la insulina, mecanismo que confiere una mayor susceptibilidad para que la población desarrolle las enfermedades cardio-metabólicas (López-Jaramillo, et. al., 2011).

Las ECV son la principal causa de defunción en todo el mundo. Se calcula que en 2008 murieron 17,3 millones de personas por ECV, lo cual representa el 30% de las defunciones registradas en el mundo. De esas defunciones, aproximadamente 7,3 millones se debieron a cardiopatías coronarias, y 6,2 millones a ACV (OMS, 2015) En 2012, las ECV causaron más de 17 millones de muertes en el mundo (Bayod, et al., 2013). En el 2008, en México las ECV constituían la primer causa de muerte, anualmente aproximadamente 70 mil a causa de enfermedades cardíacas, y 25 mil por enfermedades cerebrovasculares (Ochoa, 2008).

En los próximos 10 años, ocurrirán 20.7 millones de defunciones por ECV en América Latina y el Caribe. Se espera que para el año 2025, la esperanza de vida se incremente a 78.8 años, por lo cual al existir crecimiento acelerado de la población adulta mayor, aumentara la prevalencia de la ECV, y siendo de importancia pues este ritmo se mantendrá los siguientes 50 años (Ochoa, 2008). De aquí a 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna ECV, principalmente por cardiopatías y ACV. Se prevé que estas enfermedades sigan siendo la principal causa de muerte (OMS, 2015).

El 80% de la mortalidad en pacientes diabéticos es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e IAM, así como el aumento del riesgo de fallo cardíaco (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no diabéticos. Reduciendo la esperanza de vida entre 5 y 15 años, dependiendo la edad al momento del diagnóstico (Molina, et al., 2012).

4.2.5. Resistencia a la insulina

Resistencia a la insulina (RI) es la resistencia a la glucosa estimulada por la insulina (Ochoa, 2008). En otras palabras, a la RI se le define como una acción metabólica subnormal en presencia de concentraciones plasmáticas normales de la hormona, y se refiere a la disminución en la utilización muscular de glucosa mediada por insulina (Gómez y Aguilar, 2008). A la RI se le conoce también como Síndrome de Resistencia a la Insulina, Síndrome Plurimetabólico, o Síndrome de Disfunción Cardiometabólica, siendo definido como el conjunto de trastornos metabólicos y cardiovasculares en un solo individuo, y su fisiopatología promueva la RI e hiperinsulinemia compensatoria pudiendo presentarse al mismo tiempo, o diferir con respecto a la evolución (Ochoa, 2008). La RI es una condición caracterizada por la respuesta reducida tisular a la acción de insulina, resultando en hiperglucemia e hiperinsulinemia (Sung, Reaven, y Kim, 2015).

La prueba de oro es el método de clamp de glucosa: mantener euglucemia hiperinsulinémica con la administración de insulina y glucosa, indicando que la glucosa administrada es metabolizada principalmente por el músculo esquelético. A partir de

la concentración de glucosa administrada y la glucemia en ayunas, se clasifica a los pacientes en normales, intolerantes a la glucosa, y con DM2 (Ochoa, 2008).

La RI resulta en daños a las actividades de la insulina para la sensibilidad de los tejidos, como el músculo, el tejido adiposo y el hígado. También está asociada a daño a las funciones de los vasos sanguíneos, con alteraciones a grandes vasos, defectos de la reactividad vascular, cambios en la regulación de trombolisis e incremento de riesgo de inflamación vascular (Sung, et al., 2015).

Tanto en la DM2 como en la obesidad, siendo enfermedades metabólicas caracterizadas por RI y un estado de bajo de inflamación. La RI está asociado con la obesidad de tipo central. Se establece que $\frac{1}{4}$ de la población presentan RI. De la población que presenta obesidad el 80% presenta RI, y de la población diabética el 92% tiene RI. Sin embargo, la presencia de RI no es un dato patognomónico de enfermedad, por lo cual éste debe conjuntarse a otros factores para presentar manifestaciones clínicas (Ochoa, 2008).

La RI juega un papel central en la DM, por la alteración de la acción apropiada de la insulina. Incluso la RI precede a la DM una o dos décadas antes. Asociado con factores de riesgo cardiometabólicos, dislipidemia, obesidad, y endocrinopatías. Incrementa la inestabilidad de la placa arteriosclerótica por medio de inducir actividades proinflamatorias de las células vasculares e inmunes (Sung, et al., 2015).

A continuación se mencionan algunos modelos que permiten la evaluación de la RI.

4.2.5.1. Modelo HOMA1

Matthews y cols, presentaron un modelo matemático, *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), que permite realizar estimaciones de RI y función de las células β mediante las concentraciones de la glucosa y la insulina plasmáticas en ayunas. Este método explora las características homeostáticas de un sistema metabólico para inferir el grado de sensibilidad insulínica compatible con esas características. En los últimos años, este método ha sido utilizado en varios estudios clínicos y epidemiológicos, utilizando en todos ellos individuos sanos para establecer rangos de normalidad (Acosta, et al., 2002).

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\ basal \left(\mu \frac{U}{mL} \right) \times Glucosa\ basal\ (mmol/L)}{22.5}$$

(Sung, et al., 2015)

Los valores de HOMA-IR son los siguientes: Individuos sanos (2.1 – 2.7), tolerancia disminuida a la glucosa (4.3 – 5.2), y DM2 (8.3 – 9.5).

4.2.5.2. Modelo QUICKI

También se ha empleado el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) el cual ha demostrado ser similar en cuanto a principios fisiológicos para determinar la RI (Antuna-Puente, Faraj, Karelis, Garel, Prud'homme, Rabasa-Lhoret, y Bastard, 2008).

El algoritmo matemático del modelo QUICKI es el siguiente:

$$QUICKI = \frac{1}{\left(\log Insulina \mu \frac{U}{mL} + \log Glucosa\ basal\ (mg/dL) \right)}$$

Ambas determinaciones han de realizarse tras un período de ayuno. El modelo QUICKI es directamente proporcional a la sensibilidad a la insulina. Por ello si el valor está disminuido, la sensibilidad a la insulina también. Su utilización se recomienda por su precisión, sobre todo si se emplea para determinar la sensibilidad a la insulina con datos de rangos largos (Poretsky, 2010).

Los valores de referencia son los siguientes: ≥ 0.45 (normal), $0.31 - 0.44$ (probable RI), ≤ 0.30 (probable DM2).

5. PERFIL LIPÍDICO

Los lípidos son un grupo heterogéneo de biomoléculas, solubles en solventes orgánicos, no polares e insolubles en agua. En el plasma para ser solubles, se unen a apoproteínas, por lo cual se denominan lipoproteínas (Martínez, et al., 2012). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares compuestos por diversas cantidades de triacilglicéridos, colesterol libre y esterificado, fosfolípidos y proteínas (Chahil y Ginsberg, 2006). Las lipoproteínas constan de dos partes: núcleo y zona periférica. El núcleo o “core” está formado por ésteres de colesterol y triacilglicéridos. La zona periférica o corteza consta de colesterol libre, fosfolípidos, y apoproteínas. Estas últimas son trascendentales, puesto que la diferencia de densidad entre las lipoproteínas es aportada por las apoproteínas que la conforman. Así mismo influyen factores de la apoproteína en cuestión como su densidad, la concentración, peso molecular, tamaño, y movilidad electroforética (Martínez, et al., 2012). Con principal función de transporte de metabolitos hidrófobos, como triacilglicéridos y colesterol, entre el intestino, hígado, tejidos periféricos, músculo y tejido adiposo. Las principales lipoproteínas son los quilomicrones, VLDL, IDL (remanentes de VLDL), LDL y HDL (Chahil y Ginsberg, 2006).

Su metabolismo se divide en dos vías: exógena y endógena. La vía exógena consta de la absorción, catabolismo y almacenamiento. Siendo los quilomicrones la principal lipoproteína de importancia de la vía exógena. La vía endógena se constituye por la biosíntesis y metabolismo de las lipoproteínas, de origen hepática así como derivadas de otras lipoproteínas. El hígado sintetiza VLDL, de la cual se derivan IDL y LDL. En el transporte reverso del colesterol, HDL capta el colesterol de tejidos periféricos, a fin de regresarlo al hígado y evitar la arterosclerosis (Martínez, et al., 2012).

Las funciones de los lípidos son entre otras:

1. Almacenamiento de energía.
2. Constitución de membranas celulares.
3. Emulsionante de otros compuestos para facilitar la digestión (sales biliares).
4. Regulación metabólica (hormonas, vitaminas y cofactores).

La vía exógena inicia con la inclusión en micelas mixtas (colesterol libre, monoglicéridos, fosfolípidos y ácidos biliares conjugados), y así facilitar su transporte. Tras ser absorbidas, las micelas se rompen, se realiza el reensamble de triacilglicéridos y del colesterol esterificado, así como su unión a lípidos, para formar quilomicrones (Martínez, et al., 2012).

Los quilomicrones son lipoproteínas transportadoras de lípidos provenientes de la ingesta, su síntesis es intestinal (quilomicrón naciente), es transportado por el conducto torácico para ingresar al torrente sanguíneo e intercambiar apoproteínas con HDL, adquiere ApoE y C, y dona A-I y A-IV, para ser denominado quilomicrón maduro (Martínez, et al., 2012).

La lipoproteinlipasa (LpL) extrae triacilglicéridos y apoproteínas C y A, responsable de la transformación a quilomicrón residual o remanente, el cual tiene pocos triacilglicéridos, colesterol esterificado y receptor Apo E para degradación (Martínez, et al., 2012).

La vía endógena inicia con VLDL, sintetizada en el hígado, compuesta por colesterol y triacilglicéridos empaquetados con fosfolípidos y Apo B-100, C y E, por lo cual se le conoce como VLDL naciente. Al pasar por un proceso catabólico similar a los quilomicrones, previamente descrito, VLDL deriva a VLDL maduras y residuales, para posteriormente, dar origen a IDL. IDL es una lipoproteína tiene pocos triacilglicéridos, poca Apo C, es rico en colesterol esterificado y Apo E. Sin embargo, el catabolismo de IDL es tan rápido que en pacientes sanos IDL no se encuentra en plasma (Martínez, et al., 2012).

Las VLDL e IDL tienen 2 opciones: 1) ser captadas por receptores hepáticos de LDL y así ser eliminadas de la circulación; 2) hidrolizadas por trigliceridolipasa hepática, la cual extrae triacilglicéridos y Apo C, dando lugar a LDL (Martínez, et al., 2012).

Por otra parte, el HDL juega un papel muy importante en el transporte reverso del colesterol, pues capta al colesterol por medio de la ApoA-I en los tejidos periféricos y lo devuelve al hígado. Por lo cual, es crucial para evitar la acumulación de células espumosas en la íntima arterial. Su captación puede realizarse por difusión acuosa,

facilitada por receptor CLA-I/SR-BI, salida activa mediada por los transportadores ABCA1 o ABCG1, o asociado a ApoE (Martínez, et al., 2012).

El catabolismo de HDL, al igual que el que experimentan los quilomicrones, da lugar a HDL naciente o discoidal, cuyas partículas son pequeñas y pobres en lípidos, las cuales se cargan de colesterol y sufren acción de la lecitincolesterolacil transferasa (Martínez, et al., 2012).

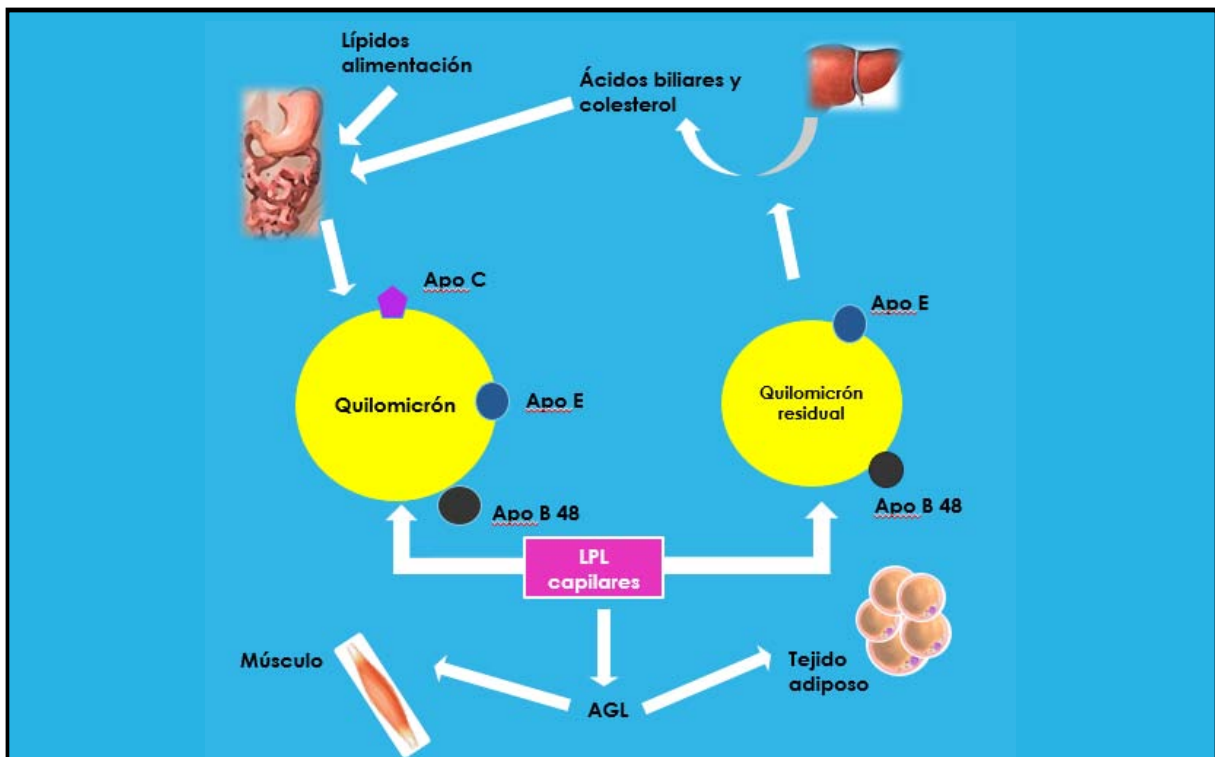


Figura 4. Metabolismo lipídico normal

Imagen obtenida de Martínez, 2012. El metabolismo lipídico por vía exógena comienza con la inclusión de micelas mixtas, se rompen y el reensamble de TAG y colesterol, formando quilomicrón naciente compuesto de Apo C, E y B 48. En el torrente sanguíneo intercambia las apoproteínas con HDL, adquiriendo Apo E y C, dona Apo A-I y Apo-IV, denominado quilomicrón maduro. LPL extrae TAG y Apo C y A, dando lugar a quilomicrón residual. TAG: Triacilglicéridos, Apo: Apoproteína, LpL: Lipoproteinlipasa, AGL: Ácidos Grasos Libres.

Después, la cesión del colesterol de HDL al hígado se realiza por 2 vías: directa e indirecta. La cesión directa es realizada por la unión al receptor CLA-I/SR-BI, mientras que la cesión indirecta por la cual la transferencia de ésteres de colesterol por proteína transferidora de ésteres de colesterol (*Cholestyl-ester-transfer-protein*, CETP) cataliza

el intercambio con otras lipoproteínas con Apo B (proveniente de quilomicrones, VLDL, LDL), así como la subsiguiente captación hepática de dichas lipoproteínas mediante el receptor LDL (Martínez, et al., 2012). El proceso anteriormente descrito se despliega en la figura 4.

La ADA recomienda monitorear el perfil lipídico anualmente en pacientes con DM2, si hay un bajo riesgo cada 2 años. Considerándose de bajo riesgo si las determinaciones reúnen los requisitos siguientes: cLDL <100 mg/dL (2.6 mmol/L), cHDL >50 mg/dL (1.3 mmol/L), triacilglicéridos >150 mg/dL (1.7 mmol/L) (Jaiswal, et al., 2014).

5.1. COLESTEROL TOTAL

El colesterol es un alcohol sólido, con elevado peso molecular, formado por un ciclo-pentano-perhidro-fenantreno y su solubilidad es baja. El intestino absorbe entre el 30 al 60% del colesterol ingerido en la dieta, es decir, no se absorbe más de 1g de colesterol por día y 200 a 300 mg de esteroides (Martínez, et al., 2012). El valor de referencia, indistinto al género, es menor que 150 mg/dL. La hipercolesterolemia causa 1/3 de la ECV en el mundo (OMS, 2015).

La disminución de 1% de colesterol provoca decrecimientos del 2 a 3 % en el riesgo de enfermedad coronaria (Ramírez-Villada, Chaparro-Obando, León-Ariza, y Salazar-Pachón, 2015). En la población general, no diabética, El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) afirmó, casi 340,000 americanos no diabéticos de edad promedio, la disminución de 1 mmol/L de colesterol total está asociado a bajar un 50% del riesgo cardiovascular. Se reportan observaciones similares en el estudio Framingham (Jaiswal, et al., 2014).

Por lo cual se reconoce que las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son un importante factor predisponente y desempeñan un papel crítico en el desarrollo de la arteriosclerosis. Además, ensayos en biomodelos han demostrado que una dieta elevada en colesterol acelera la arteriosclerosis. Mientras que estudios epidemiológicos mundiales mostraron un aumento de la incidencia de la arteriosclerosis si la colesterolemia sobrepasa niveles de 150 mg/dL (Bayod, et al., 2013).

Diversos ensayos han mostrado una relación continua y gradual (sin umbral) entre la colesterolemia y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Además, la reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y ECV en general. La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular (Bayod, et al., 2013).

Las anomalías en el metabolismo de lipoproteínas pueden ser de origen genético. El 54% de los pacientes con ECV y el 70% de las personas con dislipidemia tienen un trastorno familiar. La evidencia de la importancia etiogenética del colesterol redonda en las reducciones en los niveles de colesterol total y LDL, por ende decreciendo los eventos coronarios y la mortalidad tanto en prevención primaria como secundaria (Bayod, et al., 2013).

La colesterolemia en los pacientes con DM2 no suele estar aumentada con respecto a la población general (Pedro-Botet, et al., 2012). Por ello, no es un dato relevante en el monitoreo del perfil lípido para el diabético.

5.2. COLESTEROL LIGADO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (cLDL)

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son lipoproteínas aterógenicas del plasma (Martínez, et al., 2012). Las LDL tienen un contenido importante de colesterol, y mucho menos de triacilglicéridos y fosfolípidos. También tienen apolipoproteína B-100 (100%) y C-III (20%). Es decir, existe una relación directa entre los niveles de apolipoproteína B-100 y LDL (Bayod, et al., 2013). Según el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), existen suficientes evidencias de la estrecha correlación entre la elevación de colesterol ligado a LDL (cLDL) y las ECV (Martínez, et al., 2012). El colesterol de las LDL es el factor de riesgo más importante en la progresión de la arteriosclerosis. Sin embargo, los niveles séricos de cLDL no suele estar incrementado en los pacientes DM2 respecto a la población general.

Las LDL son el principal transporte del colesterol endógeno. La mayoría de las LDL son captadas por el hígado por el receptor LDL, y en muy baja proporción por tejidos extrahepáticos por el receptor *scavenger*. Primeramente, las LDL captadas por

receptores LDL de superficie para hidrólisis para la posterior utilización de colesterol y apoproteínas. Sin embargo, el colesterol intracelular regula suprimiendo la síntesis endógena, inhibiendo a HMG-CoA reductasa, favoreciendo el almacenamiento de exceso de colesterol activando la enzima ACAT y regulando la síntesis del receptor LDL para no captar el colesterol en exceso. Los receptores *scavenger* se encuentran en macrófagos, CML y células endoteliales y reconocen a LDL oxidadas o modificadas; sin embargo, este reconocimiento no tiene mecanismo regulador, lo que ocasiona que se carguen de colesterol indefinidamente y participen en el desarrollo de la lesión ateromatosa (Martínez, et al., 2012).

5.3. TRIACILGLICÉRIDOS

Los ácidos grasos son lípidos muy importantes en el metabolismo lipídico, y con baja solubilidad. La mayoría está en forma de triacilglucéridos, los cuales son sintetizados en células hepáticas y adiposas a partir de glicerol-3-fosfato y acetil-CoA (Martínez, et al., 2012).

A partir de la vía exógena, los ácidos grasos provenientes de triacilglucéridos de quilomicrones y VLDL tienen 3 opciones:

- Producir energía para ser aprovechada por tejidos periféricos.
- Ser captados por tejido adiposo (resíntesis de TAG) y ser almacenados.
- Ser captados por el hígado como fuente energética o síntesis de triacilglucéridos.

Cuanto mayor es la concentración de triacilglucéridos, mayor es la proporción de partículas LDL pequeñas y densas (Foro Dislipidemia Aterogénica, 2013). La elevación de triacilglucéridos tiende a estar asociada con niveles bajos de HDL, por lo cual el aumento de ECV puede atribuirse a la disminución de colesterol HDL. La elevación de triacilglucéridos en suero está asociada con un mayor riesgo para la arteriosclerosis y son un factor de riesgo independiente. Los niveles elevados de Apo C-III se correlacionan con la enfermedad arteriosclerótica y siendo causa de hipertrigliceridemia (Bayod, et al., 2013). Siendo los triacilglucéridos elevados en

plasma la causa más importante de aterosclerosis en mujeres jóvenes (OMS, 2015). Por lo cual en el paciente diabético se observa elevación de triacilglicéridos en plasma.

5.4. COLESTEROL LIGADO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (cHDL)

Las HDL tienen propiedades aterogénicas entre las cuales se destacan incluyen la captación de colesterol de macrófagos, la antioxidación, la protección contra la trombosis, la mejora de la función endotelial y el mantenimiento de la viscosidad sanguínea baja a través de una acción permisiva en la deformabilidad de los hematíes. Existiendo una relación inversa entre la concentración plasmática de colesterol HDL y el riesgo cardiovascular, mientras que valores superiores a 75 mg/mL están asociados a longevidad (Bayod, et al., 2013).

Clínicamente se estima que si la concentración plasmática de cHDL aumenta 1 mg/dL, consecutivamente el riesgo de episodios de ECV se reduce un 2% en hombres y 3% en mujeres (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Los beneficios cardiovasculares dependientes del cHDL se relacionan con el transporte reverso del colesterol desde la periferia, con el efecto antioxidante y con el efecto antiinflamatorio (Foro Dislipidemia Aterogénica, 2013).

Los estudios epidemiológicos asocian el cHDL al bajo riesgo cardiovascular. Sin embargo, la concentración de cHDL sérico no explica su importancia en riesgo vascular ni su auténtica capacidad ateroprotectora. Por ello, su cuantificación de HDL no es en sí mismo un buen marcador de riesgo (Millán, Pedro-Botet, Pinto, Residual Risk Reduction Initiative (R3i) y Grupo de Trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, 2014).

5.5. RELACIÓN TRIACILGLICÉRIDOS/cHDL

El índice TAG/cHDL varía en mujeres y hombres, ayuda a identificar la presencia de RI en individuos clínicamente sanos. Dicho índice evidencia que el 25% de los sujetos clínicamente sanos con alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas

(Sung, et al., 2015). Por lo cual es útil para los pacientes que cursan con arteriosclerosis subclínica.

La relación triacilgliceridos/cHDL (TAG:cHDL) representa la dislipidemia más común en el paciente con DM2. También ha mostrado ser un factor de riesgo significativo para las ECV. La relación TAG: cHDL está asociado con la eliminación de glucosa mediada por la insulina como una medida de la acción de la insulina, así como a la acción de insulina en plasma. La acumulación de evidencia hasta la fecha indica que la RI, que afecta principalmente a la vía de la síntesis de glucógeno, contribuye significativamente a la aterosclerosis acelerada y el desarrollo de ECV como un factor de riesgo cardiovascular (Eeg-Olofsson, Gudbjomsdottir, Eliasson, Zethelius, y Cederholm, 2014).

5.6. DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

La dislipidemia se define como el amplio espectro de alteraciones lipídicas (Martínez, et al., 2012). La dislipidemia diabética también es conocida como dislipidemia aterogénica. En muchos casos preceden al diagnóstico de DM2, sobretodo en sujetos con obesidad central y RI. Se presenta el aumento en la concentración sérica de apolipoproteína B, arriba de 120 mg/dL, aumento de colesterol ligado a partículas remanentes de VLDL (cVLDL) y aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y de la LpL. También hay disminución de la concentración sérica de cHDL entre 4 a 8 mg/dL con respecto a la población control. En general, los triacilglicéridos presentan una buena correlación con el control glucémico (Pedro-Botet, et al., 2012).

El patrón lipídico característico consiste en:

- Aumento moderado de triacilglicéridos.
- Descenso de cHDL.
- Aumento de partículas LDL pequeñas y densas.

La dislipidemia aterogénica cursa de forma característica con cHDL disminuido, triacilglicéridos elevados, y presencia de partículas LDL pequeñas y densas. La dislipidemia aterogénica es frecuente en el paciente con enfermedad cardíaca

coronaria, síndrome metabólico y la DM2; gran responsable del riesgo residual micro y macrovascular. A pesar de esperar un aumento de su prevalencia paralelo a la DM2, la dislipidemia diabética es infravalorada (Foro Dislipidemia Aterogénica, 2013).

La RI se relaciona con un tríada de anomalías lipídicas: hipertriacilgliceridemia, disminución de cHDL e incremento de partículas LDL pequeñas y densas (Paniagua, Romero, Sanchez, Valverde-Esteba, Ruano, Fuentes, y Pérez-Jimenez, 2008). En la tabla 4 se da un resumen de las alteraciones de la dislipidemia diabética.

Parámetro	Alteración
Colesterol total	Normal o discretamente aumentado
LDL	Aumento de número de partículas Partículas pequeñas y densas
HDL	Disminución de número de partículas Cambios en composición de las partículas
Lp(s) ricas en TAG	Enriquecimiento en TAG y colesterol de las partículas Aumento de número de partículas Aumento de la concentración de lipemia posprandial
Apo B	Aumento de concentración plasmática Aumento de síntesis hepática Aumento de número de partículas VLDL;IDL y LDL
Apo A-I	Disminución de la concentración plasmática Disminución de síntesis hepática Aumento de excreción renal

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Pedro-Botet, et al., 2012. Las alteraciones lipoproteicas de la dislipidemia diabética involucran anomalías de LDL, HDL y Lp(s) ricas en TAG. HDL: Lipoproteína de alta densidad, Lp(s): Lipoproteínas, TAG: triacilglicéridos, VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: Lipoproteína de densidad intermedia, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, Apo B: Apoproteína B, Apo A-I: Apoproteína A-I.

La dislipidemia aterogénica es un desbalance entre las lipoproteínas aterogénicas ricas en triacilglicéridos, que contienen Apo B y las antiaterogénicas, que contienen Apo A-I (Millan, et al., 2014). Por ello, son más relevantes las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos, que los triacilglicéridos séricos por sí mismos, pues son un elemento constituyente del riesgo vascular residual. Dada la relación metabólica existente entre HDL y Lp(s) ricas en triacilglicéridos y su efecto sinérgico en el riesgo cardiovascular

cuando ambos componentes están presentes en la dislipidemia, aunque cLDL esté en valores terapéuticos (Pedro-Botet, et al., 2012).

La dislipidemia diabética es un trastorno esencialmente cualitativo en el que la composición de las partículas lipoproteicas juega un papel decisivo (Pedro-Botet, et al., 2012). La aparición de la tríada lipídica en plasma de la elevación de triacilglicéridos, partículas LDL pequeñas y densas y la disminución de la concentración de cHDL en personas con enfermedad coronaria prematura, es decir, la dislipidemia aterogénica también conocida como fenotipo lipoproteínico aterogénico. Está asociada a obesidad abdominal, insulinoresistencia y sedentarismo (Martínez, et al., 2012).

Las anomalías de los lípidos séricos son uno de los determinantes más importantes de complicaciones macrovasculares, las cuales son la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM2. Siendo su chequeo periódico de los niveles séricos de lípidos de vital importancia para su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado en el seguimiento del paciente con DM2 (Gómez y Aguilar, 2005). La prevalencia de dislipidemia es muy elevada en pacientes con enfermedad coronaria prematura. En el estudio INTERHEART, la dislipidemia representa el 49% atribuible en un IAM (Bayod, et al., 2013).

La dislipidemia aterogénica desempeña un papel crucial en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular de la DM. Las alteraciones lipídicas en la DM son cuantitativamente de escasa importancia, cualitativamente existe la necesidad de análisis del riesgo cardiovascular de estos pacientes (Pedro-Botet, et al., 2012).

Frecuentemente la dislipidemia se encuentra presente durante el diagnóstico de la DM2. La dislipidemia diabética está relacionada fundamentalmente con la RI, la hiperglucemia y la alteración en el metabolismo de los ácidos grasos. La dislipidemia diabética tiene características distintas a la del paciente no diabético, a causa de la RI e hiperinsulinemia producen un aumento de ácidos grasos libres, lo que causa que aumente la síntesis de triacilglicéridos que se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y de apoproteína B-100. Este hecho se evidencia en la tabla 5, relacionando dos estudios poblacionales. Es habitual encontrar niveles séricos de

triglicéridos elevados, descenso del colesterol HDL (cHDL), aumento de los ácidos libres y de apoproteína B-100, descenso del tamaño de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), convirtiéndose en partículas más pequeñas y densas, por lo tanto más aterogénicas y aumento de la lipemia postprandial (Molina, et al., 2012). Estudios epidemiológicos han determinado la asociación entre diversa anomalías lipídicas con riesgo de ECV: colesterol total y colesterol LDL elevado, disminución de colesterol HDL, triacilglicéridos elevados, aumento del colesterol no HDL, aumento de Lp(a) y partículas pequeñas y densas de LDL (Bayod, et al., 2013).

Tabla 5. Resultados de la dislipidemia reportados en los estudios BOTNIA y FRAMINGHAM

Estudio	Parámetro							
	TAG		cLDL		cHDL		CT	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
BOTNIA	50.0% 25.0%		84.0%	88.7%				
FRAMINGHAM	19%	15%			21%	25%	9%	15%

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Pedro-Botet, et al., 2012. Se observa que aunque el colesterol total está alterado con una prevalencia alta, la mayor afectación es cLDL y TAG. TAG: Triacilglicéridos, cLDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, cHDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, CT: Colesterol Total

La magnitud de la dislipidemia aterogénica se evalúa de acuerdo a la concentración sérica de triacilglicéridos y HDL, sin embargo, sus anomalías metabólicas de acuerdo a la funcionalidad de HDL y totalidad de Lp(s) ricas en triacilglicéridos (Millan, et al., 2014). Las Lp(s) séricas ricas en triacilglicéridos pueden ser adecuadamente valoradas mediante la determinación del colesterol no ligado a HDL ó a la determinación de apoB sérica. Aunque también puede utilizarse un marcador alternativo denominado colesterol remanente, basándose en el siguiente logaritmo matemático:

$$\text{Colesterol remanente} = \text{Colesterol total} - (\text{cHDL} - \text{cLDL})$$

Aunque existen otros marcadores clínicos para evaluar la gravedad de la dislipidemia aterógena como el índice de log (triacilglicéridos/ cHDL) (Millan, et. al., 2014). El índice TAG/cHDL varía en mujeres y hombres, y ayuda a identificar la presencia de RI en individuos aparentemente sanos (Sung, et al., 2015). La RI a través de una sobrecarga hepática de ácidos grasos libres promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triacilglicéridos, de este modo se justifica la hipertrigliceridemia en estos sujetos (Pedro-Botet, 2012).

Además el exceso de grasa abdominal produce un aumento de la liberación de ácidos grasos procedentes de los adipocitos RI. El aporte en exceso de ácidos grasos libres al hígado, con dietas calóricas y aumento de los depósitos de glucógeno hepático, induce la síntesis hepática de triacilglicéridos, y por ende, estimula la producción de Apo B (Pedro-Botet, et al., 2012).

Por lo anterior, la RI a través de una sobrecarga hepática de ácidos grasos libres promueve la sobreproducción de partículas VLDL ricas en triacilglicéridos, explicando la hipertriacilgliceridemia, el aumento de partículas VLDL ricas en TAG aumenta la expresión de CETP, proteína ligada a las HDL con una conformación tridimensional tubular que permite la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas (Pedro-Botet, et al., 2012).

La hipertrigliceridemia aumenta la expresión de la CETP, proteína ligada a las HDL, con una conformación tridimensional que permite la transferencia de lípidos entre lipoproteínas. Las proteínas HDL ceden ésteres de colesterol a las lipoproteínas que contienen Apo B y, a su vez, estas partículas con Apo B transfieren triacilglicéridos a las partículas HDL (Pedro-Botet, et al., 2012).

La hidrólisis de los triacilglicéridos de las partículas de HDL induce a la disociación de moléculas de Apo A-I desde las HDL, favoreciendo su filtrado y catabolismo renal. Esta eliminación aumentada de Apo A-I a nivel renal facilita la baja concentración de HDL de sujetos con DM e hipertriacilgliceridemia (Pedro-Botet, et al., 2012).

Otro mecanismo propuesto que contribuye a bajas concentración de HDL en la dislipidemia diabética, es la disminución de la síntesis hepática de Apo A-I. En

pacientes sanos, la insulina provoca un aumento de la expresión del gen de Apo A-I, está disminuido en pacientes DM por la resistencia (Pedro-Botet, et al., 2012). En los estudios poblacionales dirigidos por el ATP III se observó un aumento continuado del riesgo cardiovascular a medida que disminuyen los niveles de colesterol ligado a HDL (Martínez, et. al., 2012). Las partículas HDL están disminuidas en número y son más pequeñas y densas, pobres en Apo A-I y con menor capacidad de captación periférica de colesterol y funcionalmente menos eficaces (Pedro-Botet, et al., 2012). Además la expresión hepática de Apo A-I se inhibe en presencia de citocinas proinflamatorias, como TNF- α que está aumentada en la DM2 y aumento de la grasa visceral, al ser una de las adipocinas liberadas por el tejido adiposo visceral e inductora de RI (Pedro-Botet, et al., 2012).

Las partículas de HDL ceden ésteres de colesterol a las Lp(s) que contienen Apo B, y a su vez, las partículas con Apo B transfieren triacilglicéridos a las partículas HDL. En la DM en presencia de triacilgliceridemia, la transferencia de lípido inducida por CETP se realiza entre partículas VLDL grandes y HDL. De este modo la partícula HDL se requiere con triacilglicéridos experimentado una modificación en su catabolismo (Pedro-Botet, et al., 2012).

Las partículas HDL ricas en triacilglicéridos son sustrato de la LpL periférica y la lipasa hepática que hidrolizan triacilglicéridos. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso colesterol, justificando las concentraciones bajas de cHDL de estos sujetos (Pedro-Botet, et al., 2012).

Se le llama fenotipo lipoprotéico aterogénico a la presencia de una proporción elevada de partículas LDL pequeñas y densas. Además, se reconoce que en cuanto mayor es la concentración de triacilglicéridos, mayor es la proporción de LDL pequeñas y densas (Foro Dislipidemia Aterogénica, 2013). El patrón B es el predominio de partículas LDL pequeñas y densas, asociado con la hipertriacilgliceridemia basal superior a 150 mg/dL, en la mayoría de diabéticos (Pedro-Botet, et al., 2012). Todo el mecanismo anteriormente descrito, se representa en la figura 5.

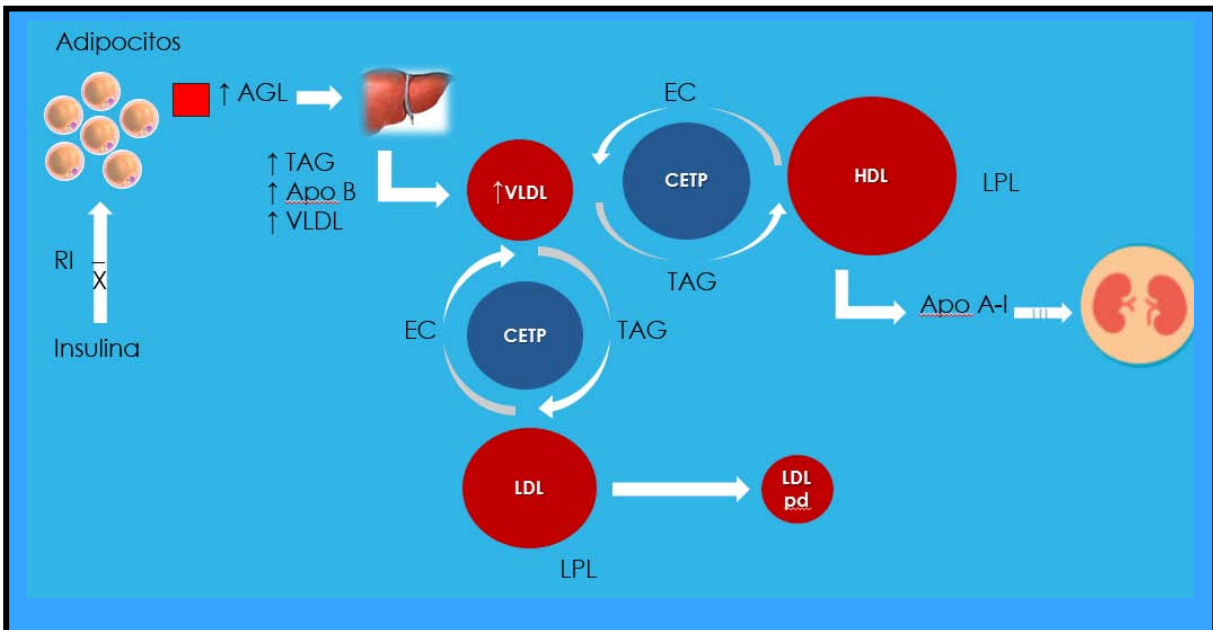


Figura 5. Mecanismo de la dislipidemia diabética

Imagen modificada de Jaiswal, et al., 2013. La dislipidemia diabética está relacionada fundamentalmente con la RI; tanto la RI e hiperinsulinemia producen un aumento de los AGL, lo que causa que aumente la síntesis de TAG, que se incorporan a las VLDL, y de Apo B-100. El aumento de partículas VLDL ricas en TAG aumenta la expresión de CETP, ligada a HDL, lo cual causa el descenso del tamaño de LDL, convirtiéndose en partículas más pequeñas y densas. La hidrólisis de los TAG de las partículas HDL induce la disociación de Apo A-I, favoreciendo el filtrado y catabolismo renal. La LPL y la lipasa hepática hidrolizan los TAG, lo cual justifica tanto las moléculas de LDL pequeñas y densas y partículas HDL pequeñas y con escaso colesterol. RI: Resistencia a la Insulina, AGL: ácidos grasos libres, TAG: triacilgliceridos, Apo B: apoproteína B, VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad, EC: ésteres de colesterol, CETP: Proteínas transportadora de ésteres de colesterol, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, LDL pd: LDL pequeñas y densas, Apo A-I: Apoproteína A-I, LPL: Lipoproteinlipasa.

Para realizar el diagnóstico de dislipidemia debe realizarse un perfil lipídico completo, sin la coexistencia de descompensaciones agudas de la diabetes y ayuno mínimo de 12 horas. Realizando un monitoreo posterior anual en la mayoría de los casos, y en aquellos con valores de lípidos de bajo riesgo (colesterol LDL inferior a 100 mg/dL, colesterol HDL mayor a 50 mg/dL y triacilglicéridos menores a 150 mg/dL) cada dos años (Molina, et al., 2012).

No obstante, se deberán tomar en cuenta las condiciones preanalíticas siguientes para la toma de muestra y realizar el diagnóstico eficaz de hiperlipidemias (Martínez, et al., 2012):

- Tras 12 horas de ayuno, de lo contrario los niveles de triacilglicéridos se verán afectados.
- Realizar por duplicado la determinación con ayuno de 12 a 14 horas, separadas por 1 a 3 semanas.
- No realizar ejercicios violentos 24 horas antes.
- No consumir tabaco, alcohol y café 24 horas antes.
- Suspender tratamiento farmacológico no imprescindibles.
- Evitar situaciones agudas, si es una enfermedad concomitante informar.
- Tras un evento de IAM, realizar la toma de la muestra tras las primeras 24 horas y repetir 3 meses después.
- Ante embarazo, parto y lactancia espera 3 meses y repetir determinación, así como informar su condición.

Resulta importante la implementación de medidas de profilaxis de dislipidemia diabética, con tratamiento farmacológico, principalmente con estatinas, pues existe riesgo relativo del 60 a 70% a desarrollar de ECV, post tratamiento al alcanzar la meta de valores séricos de cLDL (González y García, 2013).

Sin embargo, el principal lípido como objetivo de control en la dislipidemia diabético es el cLDL con niveles séricos inferiores a 100 mg/dL en prevención primaria y entre 70 – 80 mg/dL en prevención secundaria. De acuerdo a los niveles control para cHDL son niveles séricos mayores a 50 mg/dL para mujeres y 40 mg/dL para hombres, y en cuanto a los triacilglicéridos valores sérico menores de 150 mg/dL. (Molina, et al., 2012).

Se recomienda para mejorar el perfil lipídico el cambio de estilo de vida centrado en la reducción de ingesta de grasas saturadas, grasas *trans*, y colesterol e incremento de ácidos grasos omega-3, fibra, esteroides vegetales, pérdida ponderal, aumento de la actividad física, y abandono del hábito del tabaquismo. Además, se debe complementar con tratamiento farmacológico, preferentemente estatinas, a quienes hayan presentado previamente un evento cardiovascular, y en mayores de 40 años con uno o más factores de riesgo cardiovascular añadidos (Molina, et al., 2012).

6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

6.1. DEFINICIÓN

El factor de riesgo (FR) se define como un elemento o característica mensurable que tiene una relación causal con el aumento de la frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo, independiente y significativo del riesgo de presentar la enfermedad (Bayod, et al., 2013). También se le denomina FR al atributo o exposición de una persona, una población o el medio, que están asociados a la probabilidad de la ocurrencia de un evento (NOM-037-SSA2-2012). Un FR útil predice de forma independiente el riesgo cardiovascular y debe ser medido con un ensayo clínico válido, preciso, y de coste aceptable.

El factor de riesgo cardiovascular (FRCV) se define como una característica biológica, condición y/o modificación del estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de fallecer por cualquier causa de ECV en aquellos individuos que lo presentan a medio y largo plazo (Arrieta, et al., 2015). La arterosclerosis es consecuencia de la exposición prolongada (décadas) de un individuo a una serie de factores de riesgo (Bayod, et al., 2013).

Hay 300 factores de riesgo asociados a la enfermedad coronaria y al infarto. Son significativos en todas las poblaciones, pero por su epidemiología son más trascendentales en los países en vías de desarrollo. El 75% de las ECV son atribuibles a factores de riesgo convencionales, es decir, más de 1/3 de las ECV son atribuibles a los siguientes 5 FRCV: tabaquismo, alcoholismo, HTA, hipercolesterolemia y obesidad (OMS, 2015). De acuerdo a sus características se pueden clasificar y así facilitar su análisis en tanto a la utilidad que cada uno aporta a la valoración del riesgo cardiovascular en el paciente diabético.

6.2. CLASIFICACIÓN

A partir de lo anterior, comúnmente se dividen en FRCV clásicos y FRCV no clásicos. Los FRCV clásicos son la edad, sexo, tabaquismo, DM2, colesterol total, cLDL, cHDL y niveles de presión arterial. Por otra parte, los FRCV no clásicos son la historia

familiar, obesidad, distribución de la grasa corporal, triacilgliceridemia, estrés, nivel socioeconómico, entre otros. Estos últimos FRCV son de utilidad para modular el riesgo calculado (Arrieta, et al., 2015).

Se ha propuesto otra clasificación de los FRCV en FRCV tradicionales (modificables) y FRCV no tradicionales (no modificables). Entre los FRCV tradicionales encontramos la HTA, hipercolesterolemia, DM, sobrepeso, tabaquismo, obesidad, y consumo de alcohol. Los FRCV no tradicionales son: aumento de la concentración plasmática de Proteína C Reactiva, disminución de la concentración plasmática de apolipoproteína A1 y B, albúmina, insuficiencia renal crónica (IRC), aumento de concentración plasmática de fibrinógeno y homocisteína (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Los FRCV modificables se catalogan en mayores y menores por su asociación directa al riesgo de desarrollo de la ECV. En la tabla 6 se enlistan los FRCV modificables mayores, menores, FRCV no modificables y FRCV “innovadores” (OMS, 2015).

El riesgo cardiovascular global marca las acciones preventivas y con el objetivo de brindar control de los FRCV modificables. La mayoría de los FRCV son modificables por medio del cambio de estilo de vida y la terapia farmacológica (Arrieta, et al., 2015). Al valorar la salud cardiometabólica de los individuos se implica la identificación de los factores de riesgo cardiometabólicos, que basan su información en datos como niveles séricos de colesterol, presión arterial, tabaquismo, glucemia, sobrepeso u obesidad, inactividad física e historia familiar (Ochoa, 2008).

Para evaluarlos se han elaborado ecuaciones o tablas de probabilidades basadas en estudios prospectivos poblacionales. La prevención de la ECV es primordial por lo cual se divide en medidas primarias y secundarias, de acuerdo al desarrollo de tablas de riesgo que aplican a la población general (Arrieta, et al., 2015).

Tabla 6. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular

Tipo	FRCV	Observaciones
Modificables mayores	HTA	FR más importante al ataque al corazón o infarto
	Dislipidemia	↑CT, ↑cLDL, ↑triacilgliceridos, y ↓cHDL
	Tabaquismo	Juvenil, mayor consumo y fumadores pasivos ↑riesgo
	Sedentarismo	↑50% el riesgo a ECV e infarto
	Obesidad	FR mayor para enfermedad coronaria e infarto
	Dieta hipercalorica	↑ del 31% a enfermedad coronaria y 11% a infarto
	Consumo ↑ de grasas saturadas	Efecto de dislipidemia y trombosis
Modificables menores	Status socioeconómico ↓	↑riesgo a ECV
	Enfermedad mental	Factor más común es la depresión
	Estrés psicosocial	Comúnmente estrés crónico, soledad y ansiedad
	Alcoholismo	Abuso daña el músculo cardíaco
	Medicamentos	↑riesgo los anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal
	Lipoproteína (a) ↑	↑el riesgo, especialmente si ↑LDL
	LVH	Marcador de muerte cardiovascular
No modificables	Edad avanzada	Duplica el riesgo cada década después de los 55 años
	Historia familiar ó hereditaria	↑el riesgo si el 1° grado tuvo ECV antes de los 55 o 65, en hombres y mujeres respectivamente
	Género	↑riesgo en hombres
	Etnias o razas	↑riesgo en afroamericanos, hispanoamericanos, chinos y japoneses
“Innovado	Hiperhomocisteinemia	
	Coagulación anormal	Comúnmente ↑ fibrinógeno y otros marcadores de coagulación
	Inflamación	Varios marcadores ↑ el riesgo

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de OMS, 2015. Los FRCV se clasifican de acuerdo a su significancia en el riesgo a desarrollar ECV, identificándose modificables en mayores y menores, no modificables e innovadores, estos últimos con menor información disponible en comparación con los anteriores. FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares, LVH: Hipertrofia del ventrículo izquierdo, CT: Colesterol Total, cLDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, cHDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, ECV: Enfermedad cardiovascular, FR: Factor de riesgo, ↑: elevado, incrementado, ↓: bajo, disminuido.

Sin embargo, estas tablas presentan limitantes como la evaluación individual o en ciertos grupos de especial riesgo. Entre tales poblaciones se destacan los pacientes con DM2 y/o con formas familiares de dislipidemia como hipercolesterolemia familiar o hiperlipidemia familiar combinada. Lo anterior es bien reconocido por lo cual la ADA y Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes*, EASD) establecen un riesgo a priori alto o muy alto y por ello recomiendan utilizar objetivos preventivos concretos. Sin embargo, resulta de interés prioritario que tan solo del 10 al 15% de los pacientes alcanza el control integral. Por ello, la importancia de integrar el manejo de FRCV no clásicos y emergentes para alcanzar el control integral preventivo en poblaciones de riesgo (Arrieta, et al., 2015). Se reconoce que los FRCV emergentes mejoran la predicción de la enfermedad (Bayod, et al., 2013).

Se han empleado los factores de riesgo cardiovascular para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general, complementándolos con otros datos, como la fracción de eyección. Sin embargo, se conoce su limitante al observarse continuidad en la incidencia de eventos isquémicos agudos no esperados, tanto en población con aterosclerosis conocida como en sujetos clasificados como clínicamente sanos quienes cursaban arterosclerosis de modo subclínico (Martin-Ventura, et al., 2009). Los factores de riesgo no clásicos aportan información del factor de riesgo atribuido a la arteriosclerosis subclínica.

Las técnicas de imagenología tales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), se consideran como prueba de oro, han permitido diagnosticar aterosclerosis subclínica (Martin-Ventura, et al., 2009). Sin embargo, por su costo, tiempo de duración y poco acceso a la población en general, se ha optado por ser sustituidos por biomarcadores.

6.3. BIOMARCADORES

Los biomarcadores determinados en sangre para diagnóstico y pronóstico así como bases para el tratamiento se han desarrollado más ampliamente en los últimos años. El fundamento en la utilización de biomarcadores es que la pared vascular libera al torrente sanguíneo moléculas que participan en los diferentes procesos patológicos

presentes en la aterosclerosis. Sin embargo, los biomarcadores deben cumplir ciertas características, las cuales se desglosan en la tabla 7. Además, los biomarcadores nos aportan información sobre la génesis y la formación de la placa ateromatosa (Martin-Ventura, et al., 2009).

Característica	Significado
Específico	Para una enfermedad en particular
Sensible	Fácilmente cuantificable
Predictivo	Relevante para la progresión de la enfermedad y/o tratamiento
Sólido	Rápido, simple y con análisis económico
Estable	Iguals concentraciones a cualquier hora del día
No invasivo	Fácil obtención de muestras (sangre, orina, entre otras)
Relevancia preclínica y clínica	Válida en modelos animales/celulares/humanos

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Martín-Ventura, et al., 2009. Las características de un biomarcador ideal son especificidad, sensibilidad, predicción, solidez, estabilidad, sin invasividad y relevancia preclínica y clínica. Puesto que son característicos de una enfermedad en particular facilitando su uso, sin necesidad de utilización de múltiples equipos u capacitación especializada, con significancia sobre la fisiopatología de la enfermedad, adecuada en tiempo, simplicidad y costo económico para ser empleada como prueba tamiz a poblaciones, con valores de variabilidad biológicos estables con respecto a la hora del día, fácil obtención de muestras, sin necesidad de procedimiento invasivos, con pruebas válidas en modelos biológicos como animales, celulares y humanos demostrando que sus resultados y conclusiones se puede extrapolar.

En la búsqueda de nuevos biomarcadores hay aproximaciones posibles: clásica y proteómica. La aproximación clásica se basa en la selección de proteínas en la fisiopatología de la aterosclerosis (Martín-Ventura, et al., 2009). Por citar un ejemplo de esta aproximación es el estudio del sistema FAS/ligando de FAS, el cual pertenece a la superfamilia del receptor del TNF. Tanto FAS como ligando de FAS poseen formas solubles y mientras que FAS soluble (sFAS) se genera por *splicing* alternativo de un único gen, el ligando de FAS soluble (sFASL) se genera mediante la acción de una metaloproteínasa. Las concentraciones de sFASL están incrementadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, IAM, o angina inestable, situaciones agudas en las que las

células inflamatorias están activadas y podrían aumentar la secreción de esta proteína. Sin embargo, en situaciones crónicas como pacientes con hiperlipemia familiar combinada o aterosclerosis carotídea presenta un marcado descenso de las concentraciones de sFASL circulante. La unión de FASL a su receptor produce la activación de la muerte celular programada o apoptosis de la célula que expresa el receptor. El FASL se produce en las células endoteliales en circunstancias normales y su expresión puede regular negativamente la extravasación celular. Estímulos proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), son capaces de disminuir la expresión de FASL en células endoteliales y facilitar la entrada de células inflamatorias en los estadios tempranos del desarrollo de la lesión aterosclerótica. Resultando hipotética la causa de la disfunción endotelial debido a una menor síntesis endotelial y/o una menor liberación a la sangre (Martín-Ventura, et al., 2009).

En un estudio se analizaron 110 pacientes con enfermedad coronaria a los que se determinaba la respuesta vasodilatadora a la hiperemia reactiva como un marcador de función endotelial. Determinándose una relación lineal entre concentraciones de sFASL e hiperemia reactiva, indicando que sFASL puede ser un marcador de función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria. Por otro lado, las concentraciones de sFAS/sFASL circulantes fueron evaluadas en la población del estudio AIM con sujetos con alto riesgo cardiovascular. Se observó una disminución en las concentraciones de sFASL con un aumento en sFAS en pacientes con alto riesgo cardiovascular, lo que indicaría que ambas proteínas pueden ser marcadores tempranos de daño vascular (Martín-Ventura, et al., 2009).

La segunda aproximación es, mediante el uso de técnicas de alto rendimiento, como la proteómica, ya que se basa simplemente en comparar fluidos o tejidos de un paciente con los de un sujeto sano y, a modo de rastreo, determinar que proteínas se expresan de modo diferente en una y otra muestra. Seleccionando posteriormente, a aquellas proteínas cuyas funciones y/o propiedades indiquen que tienen más probabilidades de ser buenos biomarcadores (Martín-Ventura, et al., 2009). Las proteínas de choque térmico, *Heat Shock Proteins* (HSP), son un ejemplo de nuevos biomarcadores potenciales obtenidos mediante la aplicación de técnicas proteómicas.

Las HSP son una familia de proteínas que están presentes en la mayoría de las células. Las HSP intercelularmente actúan como chaperonas facilitando el ensamblaje correcto de las proteínas, así como la translocación de oligómeros, también favoreciendo la eliminación de las proteínas que están dañadas de forma irreversible. Por otro lado, pueden ser secretadas y detectadas en plasma. En distintas ECV, analizándose concentraciones circulantes de distintas HSP se ha observado que su expresión puede modularse tanto en la lesión como en plasma. Por ejemplo, la HSP60 puede ser un marcador de aterosclerosis. Entre la hipótesis propuestas, se encuentra su potencial participación en la inmunogenicidad de ciertas bacterias o en el estrés (Martín-Ventura, et al., 2009).

Las concentraciones de HSP60 y HSP70 están incrementadas en pacientes que han sufrido un SCA, posiblemente en relación con la necrosis del miocardio. Por el contrario, las HSP70 se encuentran disminuidas en pacientes con aterosclerosis. En un estudio que abordó la relación del valor pronóstico de HSP70 con HTA, observó una correlación inversa entre concentraciones de HSP0 y el grosor íntima-media carotídeo (Martín-Ventura, et al., 2009).

Los biomarcadores pueden fungir como factores de riesgo, sin embargo no todos los factores de riesgo son biomarcadores. Los factores de riesgo cardiovascular son clasificados como causales, condicionales y predisponentes. Sin embargo, en los últimos años se ha ampliado a una nueva categoría, los llamados factores emergentes con el objetivo de mejorar la predicción de la enfermedad (Bayod, et al., 2013). A continuación se presentaran algunos ejemplos de factores de riesgo para después desglosar la nueva propuesta de clasificación, y sus ejemplos más representativos y trascendentales.

6.4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CAUSALES

Los FRCV causales son mayores e independientes y tienen una asociación más fuerte con la enfermedad cardiovascular y mayor prevalencia en nuestra sociedad. Algunos FRCV causales son: hipertensión arterial, DM2, dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo (Bayod, et al., 2013).

6.4.1. Hipertensión arterial

La presión arterial es la fuerza de la sangre por la cual circula, mientras que la tensión arterial es la resistencia opuesta (Penagos, Salazar, y Vera, 2013). En lo consecutivo al resultado final de ambos procesos se les referirá de manera indistinta. La tensión arterial está determinada por el gasto cardíaco y resistencia vascular periférica, es decir, la velocidad de eyección de la sangre y elasticidad de las paredes arteriales. La tensión arterial está compuesto por la presión sistólica dada por la contracción de ventrículos, y por la presión diastólica que implica la relajación (Villegas, et al., 2012). Los valores de referencia de la tensión arterial varían de acuerdo a la edad, en la tabla 8 se muestran.

Edad	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)
Lactante	60 – 90	30 – 62
2 años	78 – 112	48 – 78
8 años	85 – 114	52 – 85
12 años	95 – 135	58 – 88
Adulto	100 – 140	60 – 90

Imagen obtenida de Villegas, et al., 2012. Los valores de referencia de la tensión arterial varían de acuerdo a la edad. Presentando un incremento directamente proporcional con respecto a la edad del sujeto.

La hipertensión arterial (HTA) se define como la tensión arterial igual o mayor a 140/90 mm Hg, siendo uno de los factores de riesgo para ECV más importante cuantitativamente. Aunque según la OMS se denomina HTA a la presión sanguínea sistólica (PAS) sobre 140 mm Hg y/o presión sanguínea diastólica (PAD) sobre 90 mm Hg (OMS, 2015). Su prevalencia está estimada en 1 de cada 3 adultos y aumenta con la edad, siendo más frecuente en los hombres jóvenes y en las mujeres de mayor edad y en la raza negra (Bayod, et al., 2013). La HTA es una de las causas prevenible más importante de muerte prematura a nivel mundial (OMS, 2015). La HTA es uno de los

principales factores de riesgo cardiovasculares y causa directa de gran parte de la mortalidad y la morbilidad (García, et. al., 2014).

La mayoría de los países presentan arriba del 30% de adultos con HTA, y del 50% al 60% pueden disminuir con estilo de vida para mejorar su calidad de vida (OMS, 2015). La prevalencia mundial de la HTA es aproximadamente de 1 billón de personas, siendo el 70% en países en vías de desarrollo (Ochoa, 2008). Se ha convertido en el factor de riesgo más prevalente entre los pacientes que presentan ECV (García, et al., 2014). La prevalencia de HTA en DM2 es el doble con respecto a los no diabéticos, incluso puede preceder al desarrollo de DM2 e incrementarse en presencia de microalbuminuria o macroalbuminuria (hasta el 90 y 93%, respectivamente). La HTA suele estar presente en el momento del diagnóstico de DM2, tratándose habitualmente de HTA esencial en el contexto de un síndrome plurimetabólico e independiente de la presencia de enfermedad renal (Molina, et al., 2012). La comorbilidad de DM2 con HTA reportada según la ENSANUT para el año 2012 repercute en el 47% de los individuos con DM. El 43% representa a la población adulta de 20 años de edad o más (Hernández, y Gutierrez, 2012).

La HTA está relacionada aproximadamente con el 54% de los ictus y el 47% de la cardiopatía isquémica. El estudio INTERHEART, la HTA explicaría el 18% del riesgo del primer IAM. La HTA aumenta el riesgo de ACV, enfermedad arterial coronaria (EAC), insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica. De acuerdo a los datos recopilados en el *Framingham Heart Study* la primera complicación mayor en la HTA suele ser la enfermedad coronaria en los hombres y el ictus en las mujeres (Bayod, et al., 2013).

Arriba de los 50 años PAS y PAD se asocian a ECV, siendo PAS más relevante. Suele incrementarse la TA con la edad exceptuando con el bajo consumo de sal y la elevada actividad física. La HTA contribuye alrededor de la mitad de las ECV. El riesgo de ECV se duplica cada 10 puntos PAD y 20 puntos con PAS (OMS, 2015).

El riesgo de EAC y ACV aumenta progresivamente con TA superiores a 115/75 mm Hg según estudios epidemiológicos. Resultando ser un fuerte predictor de riesgo la presión de pulso, la cual se define como la diferencia entre la TA sistólica y diastólica

y reflejo de la rigidez de la pared arterial (Bayod, et al., 2013). La HTA en el diabético aumenta la mortalidad cardiovascular por cardiopatía isquémica (CI) e ictus y acelera la microangiopatía, sobre todo la nefropatía. El control de la tensión arterial tiene mayor trascendencia que el control de la glucemia para controlar las complicaciones, principalmente macrovasculares (Molina, et al., 2012).

El riesgo secundario a la HTA depende del grado de incremento de las cifras tensionales y la duración de la misma. Ha de tomarse en cuenta que el monitoreo ambulatorio cada 24 horas o con tomas a domicilio por el mismo paciente pueden ser más predictivas, pues la medición de este signo vital se ve afectada en su medición aislada dando una falsa “hipertensión de bata blanca”. También tomar en cuenta el ritmo circadiano de TA, es decir, los pacientes que no presentan al descenso fisiológico de la TA durante el descanso nocturno tienen mayor riesgo para las misma cifras tensionales diurnas (Bayod, et al., 2013).

Su diagnóstico es basado en al menos 2 tomas por visita y siendo como mínimo 2 o 3 visitas, realizándose con cifras medias de tensión arterial igual o superiores a 140/90 mm Hg según la SEH-SEC (2009), y con cifras iguales o superiores a 130/80 mm Hg según la ADA (Molina, et al., 2012). Dichas mediciones han de realizarse bajo las mismas condiciones de estado de reposo y horario. En el paciente diabético, de acuerdo a diversos protocolos de medida correcta de presión arterial se realizan medidas ambulatorias que aporten información sobre la presión arterial durante 24 horas (Molina, et al., 2012).

El control de la tensión arterial resulta cardioprotectora si es igual o inferior a 120/80 mm Hg de acuerdo a los estudios ADVANCED, INVEST Y ACCORD. Las últimas recomendaciones realizadas por la ADA en el 2012, marcan como objetivo para la mayoría de los pacientes cifras menores de 130/80 mm Hg; mientras que aquellos pacientes con cifras comprendidas entre 130 - 139 /80 - 89 mm Hg se recomienda realizar cambios en el estilo de vida, aunado a tratamiento farmacológico si no remite. Por otra parte, pacientes con cifras iguales o mayores de 140 y/o 90 mm Hg, en el momento del diagnóstico, deben ceñirse a tratamiento farmacológico (Molina, et al., 2012).

Existen diferencias importantes entre la HTA esencial y la HTA concomitante a la DM2 entre las cuales se encuentran: mayor labilidad de las cifras de presión arterial, propensión aumentada a la hipotensión ortostática secundaria a la neuropatía autonómica, presión arterial de difícil control, y patrón circadiano *non-dipper* (factor de riesgo independiente de ECV) (Molina, et al., 2012).

6.4.2. Diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con DM2 presentan de 2 a 6 veces más probabilidades de morir por una ECV que los no diabéticos (Ochoa, 2008; Chahil y Ginsberg, 2006). La RI, hiperinsulinemia e hiperglucemia están asociados con la ECV arteriosclerótica. El estudio INTERHEART asegura que la DM2 explica el 10% del riesgo atribuible a la población de un primer IAM (Bayod, et al., 2013).

6.4.3. Dislipidemia

La comorbilidad de la DM2 con la dislipidemia confiere un riesgo mayor a ECV que cualquier otro factor de riesgo cardiovascular por sí solo (Jaiswal, et al., 2014) Ya se explicó con mayor detalle el efecto de la dislipidemia diabética como factor de riesgo en el capítulo anterior.

6.4.4. Tabaquismo

El tabaquismo es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable. Mostrando el paciente con DM2 fumador un incremento significativo del riesgo cardiovascular total, mortalidad, ictus e IAM comparado con los no fumadores (Arrieta, et al., 2015). En otras palabras, el tabaquismo es la primera causa prevenible de enfermedad y muerte, con importantes repercusiones sociales y económicas.

En 1940, se identificó la relación entre el tabaquismo y las ECV (OMS, 2015). Diversos estudios demuestran que fumar es un factor de riesgo mayor causal e independiente de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica y arteriosclerosis en general. El estudio Framingham demostró un aumento de la mortalidad cardiovascular del 18% en los hombres y del 31% en las mujeres que consumían más de 10 cigarrillos al día (Bayod, et al., 2013). La prevalencia estimada de consumo de tabaco entre los pacientes con DM2 es de 15%. El consumo de tabaco

aumenta en un 20% la mortalidad a 10 años en la población general, y en un 120% en la población con DM2 (Molina, et al., 2012).

Otros factores han de ser evaluados tales como la frecuencia y la dosis de tabaco. La mayoría de los fumadores lo hace a diario y sólo un 13% de los fumadores lo hace ocasionalmente. El consumo de tabaco es algo más frecuente en hombres (31%) que en mujeres (25%), y en las personas más jóvenes o de mediana edad (Bayod, et al., 2013). Las mujeres fumadoras tienen un riesgo mayor que hombres fumadores, por ejemplo, una mujer que fuma de 3 a 5 cigarrillos diarios tiene el doble de riesgo que un hombre que consume de 6 a 9 cigarrillos diarios. Se reconoce un mayor riesgo a desarrollar ECV en fumadores que iniciaron antes de los 16 años (OMS, 2015).

Los efectos adversos del tabaquismo (espasmo arterial, disminución cHDL, incremento de la agregación plaquetaria y la hipoxia tisular) son responsable de la enfermedad arteriosclerótica, acelerando el desarrollo y curso evolutivo de las complicaciones. El tabaquismo actúa como factor de riesgo cardiovascular, triplicando el riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, tales como la nefropatía y neuropatía (Molina, et al., 2012).

El tabaquismo induce disfunción endotelial y vasoconstricción, probablemente relacionado con su asociación con la falta de control de la tensión arterial (García, et al., 2014). La nicotina no sólo daña el endotelio vascular, incrementa las placas de ateroma, así como la coagulación, aumenta los niveles de cLDL y disminuye los niveles de cHDL, también acelera el ritmo cardíaco y eleva la tensión arterial (OMS, 2015). Entre los mecanismos que promueven la aterogénesis intervienen la nicotina, el monóxido de carbono y la formación de radicales libres, se enlistan la elevación de las LDL con formación de partículas de cLDL oxidadas, aumento de triacilglicéridos y descenso de cHDL, RI, aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, desarrollando un estado protrombótico, dañando la pared vascular y originando disfunción endotelial con menor vasodilatación y reserva coronaria; el efecto de los componentes del tabaco también se han relacionado con elevación de los niveles séricos de proteína C reactiva, fibrinógeno y homocisteína (Bayod, et al., 2013).

El abandono de este hábito es esencial para disminuir el riesgo cardiovascular del paciente diabético y debe ser de atención prioritaria desde el momento del diagnóstico al demostrar ser una intervención eficaz y con una buena relación coste-efectividad. Para la práctica basta con dos preguntas para concientizar “¿desea dejar de fumar? y ¿es capaz de fijar una fecha?”, además de la evaluación del grado de dependencia nicotínica (test de Fagerstrom) determinando el tipo de intervención a elegir (Molina, et al., 2012).

Además del consejo médico se recomienda los tres tratamientos farmacológicos para lograr una mayor efectividad: a) tratamiento sustitutivo con nicotina; b) bupropión; y c) vareniclina (Molina, et al., 2012).

6.4.5. Alcoholismo

Los datos epidemiológicos demuestran que el consumo moderado de alcohol tiene un efecto protector sobre la EAC. La mortalidad total se reduce un 18% en los hombres que con ingesta de una o dos bebidas al día y en las mujeres con ingesta de una bebida alcohólica al día, en comparación con los no bebedores. El consumo de bebidas alcohólicas puede reducir el riesgo de IAM a través del aumento de niveles séricos de cHDL, aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la actividad trombótica y de la inflamación (Bayod, et al., 2013).

Si el consumo de alcohol es crónico o excesivo conduce a diversos efectos adversos entre los que se menciona la insuficiencia cardíaca (Bayod, et al., 2013).

6.5. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONDICIONALES

Los FRCV condicionales están asociados a un mayor riesgo de ECV, pero no está del todo comprobado su papel causal, y tiene potencial aterogénico pequeño o con baja prevalencia. Los FRCV condicionales son los siguientes: triacilglicéridos séricos elevados, LDL pequeñas y densas, homocisteína sérica elevada, lipoproteína a (Lp (a)) elevada, marcadores de inflamación elevados (PCR) y el control glucémico (Bayod, et al., 2013). Aunque se considera FRCV condicional al fibrinógeno, éste no se desglosará.

6.5.1. Triacilgliceridemia

Además, la elevación de los triacilglicéridos en plasma está asociada a la morbimortalidad cardiovascular. Asociada a factores de riesgo tanto lipídicos y no lipídicos, dado que las partículas residuales de las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos son capaces por sí solas de promover la arteriosclerosis (Martínez, et al., 2012).

6.5.2. LDL pequeñas y densas

Las partículas LDL pequeñas y densas son intrínsecamente más aterogénicas debido a que sus modificaciones como glucosilación o la oxidación las hacen más susceptibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos subendoteliales, y tienen un catabolismo disminuido por su menor afinidad al receptor hepático de las LDL, permitiendo mayor tiempo de residencia vascular y paso al espacio subendotelial (Pedro-Botet, et al., 2012).

Las partículas de LDL pequeñas penetran la barrera endotelial 1.7 veces más que las grandes partículas de LDL, interactuando con proteoglicanos de la íntima. Dicha retención en la pared del vaso, permite un tiempo más prolongado para la modificación de especies reactivas del oxígeno de la superficie de fosfolípidos y colesterol no esterificado. Por otro lado, el fenotipo de LDL pequeñas y densas está asociado con una agrupación de factores de riesgo, niveles elevados de triglicéridos, VLDL, IDL, disminución de concentraciones de HDL y HDL2 y RI (Bayod, et al., 2013).

La generación de partículas LDL pequeñas y densas en RI está modulada por CETP la cual modula el intercambio de VLDL (o quilomicrón) a cLDL creando un enriquecimiento de triacilglicéridos, con pocos esteres de colesterol la cual sufre lipólisis por LPL ó lipasa hepática, generando LDL pequeñas y densas. Estas presentes en DM2 incluso con valores de triacilglicéridos normales. La RI está asociada al incremento de niveles absolutos de cLDL, número de partículas de LDL, y apolipoproteína B-100, porque la expresión del receptor LDL es regulado, en parte, por insulina (Jaiswal, et al., 2014).

6.5.3. Homocisteína sérica elevada

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado no proteico, intermediario derivado de la vía metabólica de la metionina. Clínicamente la hiperhomocisteinemia en ayunas (Hcy mayor a 14 μM) es consecuencia de alteraciones nutricionales o genéticas, afectando del 5% a 10% a personas sanas y entre el 20 al 40% de los pacientes con ECV. Por lo anterior, se le considera como un factor de riesgo independiente de ECV (Julve, et al., 2013). Hay una asociación comprobada clínicamente y experimentalmente entre la elevación plasmática de la homocisteína y la aparición de aterosclerosis (Escolar, et al., 2007). La hiperhomocisteinemia moderada se relacionó con un aumento del riesgo de desarrollo de la ECV, esta asociación ha sido sistemáticamente mayor en los estudios prospectivos que en los retrospectivos, demostrando en estos últimos una reducción de 3 $\mu\text{mol/L}$ que se asocia una disminución del riesgo relativo de enfermedad coronaria del 11% y de ictus del 19% (García-Pinilla, y de Teresa, 2011).

Sin embargo, los metaanálisis realizados durante la última década han mostrado resultados consistentes, de tal manera que se conoce que por cada elevación de 5 $\mu\text{mol/L}$ el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa un 9% de manera independiente de los factores de riesgo convencionales. La hiperhomocisteinemia moderada (30 – 100 $\mu\text{mol/L}$) y severa (mayor a 100 $\mu\text{mol/L}$) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arteriosclerótica vascular general y coronaria particular (García-Pinilla, y de Teresa, 2011).

Los mecanismos patogénicos de actuación de la homocisteína parecen basarse fundamentalmente en el daño endotelial, la oxidación lipoproteica y la hipercoagulabilidad (Escolar, et al., 2007). Hay evidencias de la conexión entre hiperhomocisteinemia, dislipidemia y arterosclerosis, la cual es compleja y aun no se conoce totalmente. La hiperhomocisteinemia se asocia con una deficiencia parcial de HDL que además son disfuncionales, mermando su capacidad cardioprotectora (Julve, et al., 2013).

Se ha demostrado en modelos animales de ratones de las alteraciones proteicas de las HDL por la hiperhomocisteinemia inducida por ingesta de metionina y su relación

con dos de las propiedades antiaterogénicas más importantes de la HDL. Resultando en un incremento de 8 veces la concentración normal de homocisteína en plasma., correlacionado inversamente con el cHDL y de la Apo A (Julve, et. al., 2013).

El HDL en hiperhomocisteinémicos con una menor capacidad para promover el flujo de colesterol desde macrófagos *in vitro*, en modelos animales e *in vivo*. Un aumento de los marcadores de estrés oxidativo inducido por el aumento y la acumulación de la Hcy es un evento importante en el desarrollo de la arteriosclerosis tanto en humanos como en modelos animales. Además, la actividad de paraoxonasa1 (PON1) en plasma y la Apo A-IV hepática se evidenciaron disminuidas significativamente en ratones hiperhomocisteinémicos. También disminuyeron en proporción relativa las 2 isoformas principales de proteínas séricas amiloides, SSA1 Y SAA2, en las HDL de ratones hiperhomocisteinémicos (Julve, et. al., 2013).

Además un estudio con una muestra de 40 individuos adultos demostraron que está inversamente relacionada con la actividad física. El sedentarismo se asocia a valores elevados de homocisteína. Sus niveles están mediados a través de la producción de creatinina, elemento necesario para el aporte energético muscular, al formar parte de compuestos de alta energía como el fosfato de creatinina. Durante los ejercicios intensos, la musculatura utiliza este tipo de fuente energética. La producción endógena de la creatinina requiere de la transmetilación de la metionina, lo que aumenta la homocisteína (Escolar, et al., 2007).

Sin embargo, existen limitantes al ser considerados como biomarcador pronóstico de riesgo cardiovascular pues los ensayos clínicos aún no han demostrado que su disminución de sus niveles plasmáticos produzca un decremento en episodios cardiovasculares (García-Pinilla, y de Teresa, 2011). Además de otros factores que influyen en sus valores como edad, género y dieta. Por ejemplo, las mujeres tienen valores más altos de homocisteína que los hombres, pues las mujeres realizan de forma espontánea más actividad aeróbica que los varones (Escolar, et al., 2007).

6.5.4. Lipoproteína a elevada

La lipoproteína a (Lp(a)) está formada por una partícula LDL rica en colesterol, unida por un puente disulfuro a una glucoproteína similar al plasminógeno, la apoproteína (a) (Martínez, et. al., 2012). La Lp(a) es una partícula lipoproteica, estructuralmente formada por la unión de una partícula de LDL con una proteína altamente glicosilada, Lp(a), la cual se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de eventos arterioscleróticos. Evidencias científicas, clínicas, y epidemiológicas indican la existencia de una relación causal de las concentraciones elevadas de Lp(a) con el desarrollo prematuro de arteriosclerosis (Bayod, et al., 2013).

Esta lipoproteína fue descrita en 1963, sin embargo, hasta 1980 cobró interés clínico al demostrarse que se presentaba en altas concentraciones plasmáticas en pacientes que han sufrido un evento de IAM, identificándose posteriormente como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, trombosis y enfermedad vascular periférica (Martínez, et. al., 2012).

La Lp(a) está compuesta por elementos del metabolismo lipídico y de la coagulación, su aterogenicidad tiene que ver con ambas vías. Con su gran contenido de colesterol y su depósito en placas de ateroma promoviendo las placas y la oxidación y su interferencia con el sistema de la coagulación, inhibiendo la fibrinólisis y favoreciendo la trombosis (Martínez, et. al., 2012).

Al ser considerada su elevación en plasma un factor de riesgo cardiovascular la Sociedad Europea de Cardiología en el 2011 realizó un consenso sobre su utilización como marcador de riesgo cardiovascular, por su asociación a las ECV independiente a los niveles de colesterol ligado a LDL o colesterol no ligado a HDL (Martínez, et. al., 2012).

Por lo anteriormente expuesto, se recomienda su determinación, al menos una vez, en sujetos con riesgo intermedio o alto a desarrollar ECV, por ejemplo ante las situaciones siguientes:

1. ECV prematuras.
2. Hipercolesterolemia familiar.

3. Historia familiar de ECV prematura y/o elevación de Lp(a).
4. Riesgo menor o igual al 3% a 10 años a desarrollar ECV fatal según las guías europeas (Véase tabla 10).
5. Riesgo menor o igual al 10% a 10 años a desarrollar ECV fatal y/o no fatal según las guías americanas (véase tabla10).
6. Repetir es necesario para evaluar la eficacia del tratamiento (Martínez, et. al., 2012).

Tabla 9. Recomendaciones de objetivos terapéuticos de acuerdo a las guías Europea y Americana

Objetivo	Guía Europea (mmol/L)	Guía Americana (mg/dL)
Colesterol total	<5.0	<240 (<6.2 mmol/L)
cLDL	<3.0	<160 (<3.8 mmol/L)
cHDL	≥1.0 para hombres ≥1.2 para mujeres	≥4.0 (1.0 mmol/L)
Triacilglicéridos (ayuno)	<1.7	<200 (<2.3 mmol/L)

Imagen obtenida de OMS, 2015. Las recomendaciones de objetivos terapéuticos de acuerdo a las guías Europea y Americana son extrapolables a la población diabética considerándose de mayor relevancia CLDL, CHDL y triacilglicéridos cLDL: Colesterol ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad, cHDL: Colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Densidad.

6.5.5. Marcadores de inflamación elevados

En las enfermedades con participación del sistema inmune, la cuantificación de la respuesta inflamatoria permite estratificar el estado basal de la enfermedad y evaluar su respuesta al tratamiento a través del tiempo. La respuesta inflamatoria es un fenómeno dinámico integrado por múltiples procesos distintos e interdependientes, no es razonable esperar que una prueba de laboratorio los refleje a todos. Además independientemente del tipo de estímulo, la respuesta inflamatoria utiliza de manera consistente mecanismos similares de acción, por lo que las pruebas de laboratorio que la cuantifican carecen de especificidad etiológica (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007). Aunque la mayoría de estos marcadores inflamatorios no se usan rutinariamente en la práctica clínica si constituyen un fundamento en el papel de la inflamación en el desarrollo de la arteriosclerosis y las ECV (Bayod, et al., 2013).

Los fenómenos de fase aguda comprenden cambios bioquímicos inespecíficos en respuesta a diversas formas de daño tisular por infección, inflamación o neoplasia. De manera característica hay alteración en la síntesis de varias proteínas plasmáticas, con cambios en su concentración y en el tiempo de respuesta. La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más fidedigno y confiable que pruebas indirectas como VSG (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

También el riesgo cardiovascular se ha asociado a otros marcadores de inflamación, por ejemplo, IL-18, TNF-soluble, ICAM-I, P-selectina, la catepsinas y lipoproteína asociada a fosfolipasa A2, IL-6 y mieloperoxidasa (Bayod, et al., 2013).

Otro marcador de inflamación relevante es MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*). Esta quimiocina es la principal encargada del reclutamiento de monocitos a los tejidos en que hay respuesta inflamatoria activa, como es la lesión aterosclerótica. El valor diagnóstico y pronóstico de MCP-1 soluble es significativo, puesto que las concentraciones plasmáticas de MCP-1 se han asociado con diferentes factores de riesgo cardiovascular, y con un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el futuro. El estudio OPUS-TIMI 16 se analizó su capacidad pronóstica, y se observó que las concentraciones de MCP-1 predecían el riesgo de muerte o IAM 10 meses antes (Martin-Ventura, 2009).

6. 5. 5. 1. Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (PCR) pertenece a una familia de proteínas pentaméricas dependientes de calcio llamadas pentraxinas. La PCR es un pentámero compuesto por 5 monómeros globulares idénticos de 23 kDa, unidos mediante enlaces no covalentes, dispuestos alrededor de un poro central. Se sintetiza principalmente en el hígado con el control de la IL-6 (Miguel, et. al., 2008). La PCR se produce como monómero, aunque la molécula funcional está compuesta por cinco subunidades polipeptídicas idénticas asociadas de manera no covalente en una configuración anular con simetría cíclica. Esta familia de proteínas con proteínas homólogas entre especies filogenéticamente distantes. Sin embargo, hay grandes variaciones en la organización de las subunidades, en el ensamblaje proteico y en la cinética de la PCR

entre especies, por lo cual no es confiable extrapolar al humano los datos obtenidos en modelos animales etiológica (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007; Miguel, et. al., 2008).

La síntesis de novo de la PCR principia a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24 – 72 horas. Su tiempo de vida media es relativamente corta (19 horas), pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana. Una vez finalizado el estímulo de IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Con esto, el índice de producción de la PCR es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína, reflejando en forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

La PCR es una proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como medida de inflamación (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007). La PCR es un marcador de inflamación y de pronóstico de ECV (Miguel, et. al., 2008). Es decir, se ha propuesto como marcador de aterogénesis y como predictor para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos a futuro. La PCR se une a lipoproteínas alteradas y facilita su remoción por los fagocitos, además de activar parcialmente el sistema del complemento. Los niveles elevados de la PCR producen efectos directos sobre las células vasculares, incluyendo inducción de citocinas y factores protrombóticos (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007). La PCR desempeña un papel importante en el proceso inflamatorio, ya que reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis (Alonso- Rodríguez, 2011). La PCR realiza funciones mediadoras de las ECV, por sus efectos proaterogénicos y su presencia en las lesiones arterioscleróticas (Miguel, et. al., 2008).

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y el nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias. Es sintetizada por hepatocitos y células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citocinas,

particularmente por la IL-6 y, en menor grado, la IL-1 y el TNF- α etiológica (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Puesto que la PCR cumple todos los criterios para la evaluación de riesgo en prevención primaria según la Academia Americana de Bioquímica Clínica, organismo encargado de la evaluación de los factores de riesgo emergentes (Bayod, et al., 2013). La PCR es la más difundida y la más accesible para el uso clínico. La PCR no únicamente es un marcador de inflamación, siendo también una molécula funcionalmente clave en las respuestas de la inmunidad innata. La PCR es un mediador directo de diversos procesos patológicos, demostrándose que los niveles séricos elevados de PCR (aún dentro de los parámetros considerados como normales) predicen el desarrollo de futuros eventos coronarios. Por lo anterior, resulta relevante e indispensable un mejor conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos y patogénicos relacionados con la PCR (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007). En lesiones ateroscleróticas se ha observado expresión de la PCR, en CML y macrófagos, mediante análisis inmunohistoquímicos mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa a tiempo real e hibridación *in situ*. Además, la expresión de la PCR en las lesiones ateroscleróticas de carótida se induce en estadios medios y avanzados de la progresión, y está implicada en la inflamación y la neovascularización que aparece en dichos estadios, con lo que se conlleva riesgo de complicaciones hemorrágicas (Miguel, et al., 2008).

Las ventajas de la determinación de la PCR como reactante de fase aguda son su rápida respuesta ante estímulos inflamatorios, refleja rápidamente el valor de una proteína de fase aguda, la cuantificación es precisa y reproducible, y se puede determinar en suero almacenado. La desventaja de la PCR comparado con VSG es su mayor costo (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Hay una asociación entre los valores de la PCR depositados en la íntima y el desarrollo de las lesiones arterioscleróticas. La concentración de PCR en suero puede aumentar hasta 100 veces de forma rápida y considerable, como respuesta a estímulos de fase aguda (Miguel, et al., 2008). En pacientes con angina inestable, las concentraciones de la PCR fueron predictoras de inestabilidad cardiaca recurrente. De forma similar, la

PCR es útil en el manejo diagnóstico y pronóstico de la enfermedad arterial periférica. En pacientes con enfermedad coronaria, la PCR se ha asociado con el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares. En algunos estudios en pacientes con IAM, las concentraciones de la PCR se correlacionan con el tamaño y la extensión de la necrosis y su pronóstico. En prevención primaria, las concentraciones basales de la PCR son capaces de predecir eventos vasculares (Martin-Ventura, et al., 2009).

El nivel basal de inflamación, medido mediante la PCR, predice el riesgo a largo plazo de un primer IAM, ACV isquémico o enfermedad arterial periférica (EAP) (Bayod, et al., 2013). Pacientes con riesgo de enfermedad aterosclerótica, los valores de la PCR aumentan sobre 3 mg/L y permaneciendo elevados durante meses o años (Miguel, et al., 2008). La PCR al ser mediadora de la enfermedad aterosclerótica, produce efectos en la pared vascular que favorecen el fenotipo aterosclerótico, como la atracción de monocitos hacia el interior de la pared arterial, la captación mediante macrófagos de LDL modificadas, la disminución de la liberación de óxido nítrico en células endoteliales humanas, la sobreexpresión de moléculas de expresión, la estimulación de la proliferación y migración de células endoteliales y macrófagos; activando el sistema del complemento e induce la expresión y la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en células endoteliales de aorta humana (Miguel, et al., 2008).

Dentro de los mecanismos de acción propuestos para la PCR se desglosan los siguientes: la PCR se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas), como extrínsecos (glucanos, fosfolípidos y otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos). La PCR al estar unida a ligandos macromoleculares es reconocida por C1q y activa la vía clásica del complemento, y provee sitios de unión para el factor H, regulando la amplificación de la vía alterna y a las convertasas de C5. Inhibe el ensamblaje de los componentes terminales del complemento (C6 - C9), atenuando la formación del complejo de ataque a la membrana y limitando la lisis celular por esta vía. La PCR semeja algunas propiedades de la fracción cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas. Esta proteína es

capaz de unir complejos inmunes y facilitar la depuración de detritus solubles y partículas apoptóticas, al ser reconocida por los receptores para la Fc de la IgG (FcγR) sobre los macrófagos activados. La capacidad de la PCR para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

La PCR tiene la capacidad tanto de opsonizar células apoptóticas, como de desacoplar las proteínas del complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento. Esto permite una mayor permanencia de las células apoptóticas antes de ser eliminadas, aunque facilitando su capacitación por fagocitos. La PCR juega un papel preponderante en limitar la activación de respuestas de inmunidad adaptativa (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

En personas clínicamente sanas conserva valores inferiores a 1 mg/L (Miguel, et. al., 2008). La concentración media de la PCR en donadores sanos es de 0.8 mg/L, pero después de un estímulo inductor, esta proteína puede incrementar su producción más de 10,000 veces. Los niveles séricos de la PCR tienden a incrementar su producción más de 10,000 veces. Los niveles séricos de la PCR tienden a aumentar con la edad, probablemente como reflejo del incremento en la frecuencia de procesos inflamatorios subclínicos y de la cantidad de fenómenos apoptóticos. Se han detectado niveles séricos discretamente más elevados en mujeres que en hombres (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

La síntesis de la PCR depende de la concentración de mediadores inflamatorios producidos en el sitio de daño que llegan al hígado, por lo cual su valor normal no necesariamente indica ausencia de inflamación. Si la concentración de la PCR es <10 mg/L traduce procesos inflamatorios leves como gingivitis, angina o ejercicio vigoroso. Elevaciones moderadas, con un intervalo de 10 – 100 mg/L, se encuentran en el IAM, pancreatitis, enfermedades reumáticas, y enfermedades de las mucosas. Las concentraciones mayores a 100 mg/L se encuentra en las infecciones bacterianas agudas graves, traumatismos mayores o vasculitis sistémica (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Para evitar posibles errores durante la determinación, se recomienda obtener dos mediciones de la PCR con un intervalo de tiempo entre ellas y considerar el promedio de ambas (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Se establece claramente que existe asociación entre la ECV y la PCR. Después de un IAM, los niveles séricos de la PCR se elevan rápidamente, reflejando la extensión de la necrosis. Los niveles máximos alcanzados a las 48 horas del evento agudo son útiles como factor pronóstico de la evolución de estos pacientes. Se ha demostrado que la elevada síntesis de la PCR no está ligada únicamente a una respuesta de fase aguda típica a la muerte celular y a la infiltración inflamatoria subsiguientes, también se ha demostrado que la PCR se deposita conjuntamente con fracciones activadas del complemento dentro de las zonas de IAM, contribuyendo ambas a la gravedad de la lesión isquémica (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que niveles séricos de la PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca. La relación existente entre los niveles basales de la PCR y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares ha sido consistente entre estudios. Su valor predictivo se mantiene hasta por 20 años después de la primera determinación de la PCR (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

En el estudio prospectivo Ridker y colaboradores demostró que la PCR es un predictor de riesgo más potente que LDL. Sin embargo, la PCR no muestra prácticamente ninguna correlación con los niveles de lípidos, por lo que no es posible predecir su valor a partir de la cuantificación del colesterol total, HDL o LDL. La PCR no suplanta el valor de las LDL en la predicción de riesgo cardiovascular, pero debe ser considerada como una prueba adjunta a la determinación de lípidos. El valor aditivo de la PCR al perfil de lípidos para la predicción de riesgo coronario ha mostrado que el presentar niveles de LDL <130 mg/dL y de PCR > 3 mg/L, confiere un riesgo mayor que los niveles de LDL > 160 mg/dL y PCR < 1.0 mg/L (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

El meta-análisis que incluyó 22 estudios prospectivos examinando a la PCR como predictor de eventos cardiovasculares futuros en 7,068 participantes con edad media de 57 años y con un seguimiento de 12 años, empleando determinaciones de alta sensibilidad y resultados ajustados para al menos un factor de riesgo tradicional, concluyó que el existente incremento en el riesgo cardiovascular adscrito a la PCR es consistente entre estudios (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

La PCR contribuye directamente en la patogénesis, progresión y complicación de la enfermedad aterosclerótica de manera directa. Por su capacidad de depositarse en la íntima de las arterias, la PCR provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación, migración y alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial. Esto contribuye a la formación de las lesiones vasculares que son la base del desarrollo de la arteriosclerosis. Los efectos pro-inflamatorios y pro-aterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂ (prostaciclina), incrementan la secreción de IL-6, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial (proteínas clave en el reclutamiento de monocitos y linfocitos T hacia los tejidos) y aumentan la secreción de quimiocinas (citocinas de bajo peso molecular con capacidad quimiotáctica). Todos éstos son factores fundamentales en la migración de los leucocitos hacia la íntima de las arterias (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007). Las lesiones ulceradas no complicadas de carótida contienen un número elevado número de células inflamatorias y células endoteliales que se encuentran formando nuevos vasos en zonas angiogénicas, contenían un aumento significativo de los valores de ARN mensajero, comparando con las lesiones fibroadiposas o fibrosas.

Por otro lado, el análisis de la presencia de la PCR en lesiones de tipo III-V ha demostrado localización de esta proteína en áreas de inflamación y angiogenia cercanas al núcleo lipídico y en la cubierta fibrosa fina, propensa a la rotura. De lo anterior, se concluye que la expresión de la PCR aparece en lesiones que se encuentran en estados más vulnerables, es decir, próximas a la rotura de la cubierta fibrosa. Lo cual indica la implicación de la PCR en la progresión de la placa

aterosclerótica hacia estados más avanzados, con un riesgo elevado de producir episodios cerebrovasculares (Miguel, et. al., 2008).

Además, la PCR induce la producción de metaloproteínasa-1 en monocitos, y estas metaloproteasas están implicadas en la rotura de la cubierta fibrosa, desencadenándose un proceso sintomatológico. Por ello se determina que la PCR ejerce un papel en el mecanismo de angiogenia. La PCR induce la proliferación de CML y de células endoteliales. Por lo tanto, la PCR producida por las células inflamatorias infiltradas (monocitos y linfocitos), que se encuentran en lesiones ateroscleróticas activas, contribuyen al aumento el número de neovasos en las lesiones y se asocian a un aumento del riesgo de hemorragia intraplaca (Miguel, et. al., 2008).

Las LDL alcanzan cierto umbral de concentración en la sangre, penetran al interior de la pared arterial donde son modificadas por procesos de oxidación. La PCR se une a estas lipoproteínas (tanto nativas como oxidadas) y facilita su fagocitosis e internalización por los macrófagos de la íntima arterial, promoviendo la formación de células espumosas (macrófagos con grandes cantidades de lípidos oxidados en su interior). La acumulación de células espumosas es determinante para la evolución patogénica de una placa arterial, haciéndola más propensa a erosionarse o romperse y liberando su contenido trombogénico. Además, la PCR puede inducir a la producción de factor tisular (iniciador de la cascada de la coagulación vía extrínseca) por los macrófagos activados. Ante el estímulo de la PCR, las células espumosas incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno y la síntesis de IL-1 β , IL-6 y TNF- α . La PCR induce el incremento en la síntesis de metaloproteasas, enzimas críticas que aceleran la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular, causando debilitamiento de la capa fibrosa de las placas (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Todos estos factores desestabilizan la placa de ateroma, haciéndola más vulnerable a la ruptura. Hay evidencia que sugiere que la PCR induce apoptosis en las CML de las arterias coronarias, favoreciendo más la vulnerabilidad de la placa (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Actualmente no hay evidencia definitiva de que al disminuir los niveles de la PCR se reduzca el riesgo cardiovascular. Sin embargo, muchas intervenciones reconocidas para disminuir el riesgo cardiovascular (pérdida ponderal, dieta, ejercicio, y suspensión del tabaquismo) se asocian con reducciones en las concentraciones séricas de la PCR (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

Varios agentes farmacológicos que reducen el riesgo cardiovascular modifican los niveles de la PCR, las estatinas que actúan como inhibidores de HMGCoA- reductasa disminuyen los niveles de la PCR en un 15 a 25% a las 6 semanas de tratamiento. Recientemente Pepys y colaboradores han demostrado en un modelo de rata que al bloquear directamente la PCR con moléculas construidas por diseño (1,6, bis(fosfocolina)-hexano), se disminuye la extensión de la necrosis posterior al IAM inducido (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

6.5.6 Control glucémico

Existe una relación directa y potente entre el control glucémico y las complicaciones microvasculares, y aumento de RCV con incremento de los episodios cardiovasculares (Seguí, 2014). En la DM2, el estudio UKPDS demostró una reducción en la incidencia de IAM y en la mortalidad total (13 y 27%, respectivamente) tras 10 años de seguimiento en los pacientes incluidos en el grupo de control glucémico intensivo, de reciente diagnóstico (Molina, et al., 2012).

Aunque son controversiales los resultados obtenidos puesto que se observaron efectos benéficos entre el control glucémico estricto y la reducción de las complicaciones microvasculares, sin embargo, la mayoría de los ensayos no demuestran beneficio macrovascular ante el control estricto de la glucosa en la DM2 (Jaiswal, et al., 2014). Ensayos tales como ACCORD, ADVANCED y VADT muestran un aumento de la mortalidad cardiovascular y de la total con el control glucémico intensivo. En el metaanálisis de Ray y sus colaboradores concluyeron un efecto protector del estricto control glucémico en la ECV e IAM no fatal, por cada 1% de descenso de HbA_{1c}, sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total (Molina, et al., 2012). Sin embargo, si el control estricto de la glucosa se establece al inicio del curso de la enfermedad, DM de recién diagnóstico, se observa un beneficio a largo plazo.

Estudios prospectivos muestran asociación directa de ECV con el control glucémico monitoreado por la medición de glucemia basal ó HbA_{1c}, representando el incremento del 1% de HbA_{1c} se asocia con un incremento del 18% del riesgo, y el 12 a 14% de aumento de mortalidad (Jaiswal, et al., 2014). En el metanálisis CONTROL se dedujo que el control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9% (Molina, et al., 2012).

El control glucémico es importante puesto que la glucosilación proteica se incrementa en el paciente con DM2 con respecto al paciente no diabético, y está envuelto en el inicio y progresión de cronicidad de la DM. Aunque el marcador de control glucémico más ampliamente conocido es la HbA_{1c}. Dado que la HbA_{1c} refleja la glucemia de tres meses anteriores aproximadamente, mientras que el incursionar en otros marcadores relacionados con la glucosilación proteica nos brinda información complementaria. Por ejemplo, la albúmina glicosilada (GA) refleja la glucemia y glucemia posprandial. Resultando la GA es más significativa a las variaciones para el monitoreo continuo, pues es también un marcador de inflamación sistémica (Koga, et. al., 2015).

Se debe dar seguimiento estricto al control glucémico puesto que el paciente con DM2 presenta factores de riesgo cardiovascular aumentados, por ende, alteran la calidad y la esperanza de vida de estos sujetos (Seguí, 2014). Es importante el control del curso de glucemia e hiperglucemia postprandial pues repercute en la progresión de la ECV (Koga, et. al., 2015).

6.6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PREDISPONENTES

Los FRCV predisponentes son aquellos que ejercen su acción mediante FRCV causales o condicionantes, tales como el sedentarismo, obesidad abdominal, antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura, características étnicas, insuficiencia renal crónica, factores psicosociales, edad, género, dieta y Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (Bayod, et al., 2013). A continuación se desglosa cada uno de estos factores.

6.6.1. Sedentarismo

La relevancia del sedentarismo está probada por el reconocimiento según la *American Heart Association* (AHA), como factor de riesgo coronario y DM2. Por ello se recomienda que los diabéticos realicen ejercicio aeróbico de intensidad moderada (50 – 70 % de la frecuencia cardíaca máxima), repartidas en al menos 3 días de la semana evitando estar más de 2 días consecutivos sin ejercicio. Por lo cual es importante valorar el tipo de actividad y ejercicio físico, la frecuencia, la duración e intensidad del ejercicio, especialmente en el anciano (Arrieta, et al., 2015). El 60% de la población mundial no realiza suficiente actividad física (OMS, 2015).

La ADA en 2012 recomienda a los diabéticos que realicen al menos 150 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada (50 - 70% de frecuencia cardíaca máxima), repartidos en al menos 3 días por semana con no más de 2 días consecutivos sin ejercicio. Si no existen condiciones concomitantes para que la anterior recomendación sea aplicada, los pacientes con DM2 deben realizar ejercicios de resistencia al menos 2 veces por semanas. Es importante que examinemos a nuestros pacientes antes de recomendar un programa de ejercicio, para detectar patologías que podrían contraindicar ciertos tipos de ejercicio, además de tomar en cuenta la edad del paciente y el nivel de actividad física previo (Molina, et al., 2012).

Estudios proponen intensidades moderadas y vigorosas de ejercicio físico, con frecuencia de 2 a 5 días por semana y una duración por sesión de 150 a 300 min con el objetivo de modificar positivamente los factores de riesgo cardiovascular. Programas de ejercicio aeróbicos y anaeróbicos informan sobre cambios significativos para el control de factores de riesgo cardiovascular que merecen ser incorporados en los nuevos modelos de programación con adultos mayores. La evidencia científica señala que el estilo de vida sedentario incrementa el riesgo de morbimortalidad ligado a enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECV, DM2 y cáncer) son responsables del 60% de muertes en todo el mundo, y el 80% de éstas son por causa cardiovascular, con mayor incidencia en mayores de 65 años (Ramírez-Villada, et al., 2015)

El ejercicio de grado moderado tiene un efecto protector contra la EAC y la mortalidad por cualquier cosa (Bayod, et al., 2013). Si la actividad física moderada se realiza con regularidad, es benéfica al aumentar la captación de glucosa, disminuye el riesgo de DM2, previene la HTA (disminución media de 6.7 mm Hg en la PAS y PAD), y el incremento de cHDL. Recomendado realizar al menos 150 min/ semana de actividad física (Arrieta, et al., 2015).

Las sugerencias más comunes son las siguientes: 1) intensidad moderada a vigorosa (moderadas para ejercicios aeróbicos y moderadas a vigorosas para ejercicios anaeróbicos); 2) frecuencia oscilando de 1 a 7 sesiones/semana (aunque la mayoría de los ejercicios propuestos presentan una frecuencia de 2 a 3 veces/semana); 3) duración comúnmente de 6 a 52 semanas de entrenamiento (aunque se sugiere un lapso más corto por adherencia) con 25 a 90 min/sesión. Aunque dependerá del esfuerzo, intensidad, y el tipo de ejercicio. También se recomienda un tiempo de recuperación entre series y ejercicios entre 1 a 3 min (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Los ejercicios aeróbicos son la caminata, ciclismo, jogging y algunos acuáticos. Los anaeróbicos constituyen en el aumento progresivo de la fuerza muscular, con bandas elásticas y círculos en máquinas multiestación (Ramírez-Villada, et al., 2015)

Una reducción calórica de 500 kcal diarias acompañada de ejercicio aeróbico durante 12 semanas, redujo significativamente el peso corporal, la grasa abdominal (subcutánea y visceral) y mejoró el perfil lipídico (Ramírez-Villada, et al., 2015). Algunos beneficios del ejercicio es su efecto en la HTA, tan solo 26 estudios muestran relación benéfica del ejercicio para el control y disminución de valores de PA en población adulta mayor, siendo aeróbico, anaeróbico o mixto (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Otra relación benéfica es la del ejercicio y la obesidad, evidenciada por 18 estudios los cuales muestran la disminución ponderal y la grasa corporal consecuente a la realización de ejercicio, aeróbico y anaeróbico, cuando se acompaña del control de la calidad y cantidad de la ingesta calórica. El ejercicio físico de moderada a vigorosa intensidad entre 225 y 420 min semanales disminuye el peso de la grasa abdominal entre 5 y 7.5 kg (Ramírez-Villada, et al., 2015).

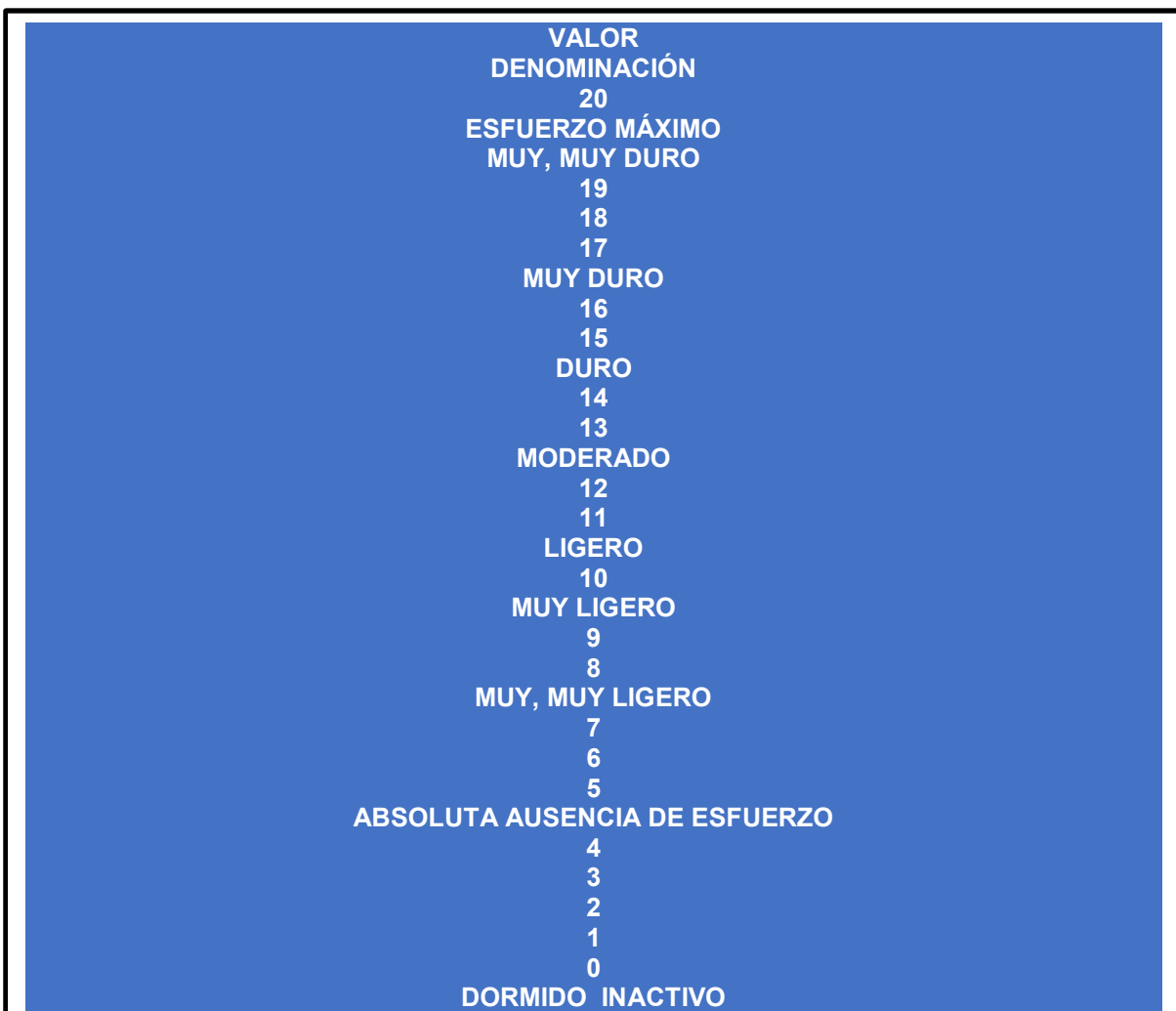


Figura 6. Escala del esfuerzo percibido de Borg (Escala original)

Imagen obtenida de Ramírez-Villada, et al., 2015. Se representa la escala original de esfuerzo percibido de Borg, en la cual se clasifica el esfuerzo realizado por el paciente. Aunque es subjetiva, es de gran utilidad pues se adapta a las necesidades y capacidades de cada sujeto.

Además se reconoce la asociación positiva entre el ejercicio y el perfil lipídico, 24 estudios presentan un efecto benéfico del ejercicio en el control lipídico, disminuyendo los niveles de triacilglicéridos y colesterol total, empleando ejercicio aeróbico y anaeróbico acompañado de control dietético bajo en carbohidratos y grasas saturadas. Existe relación entre el incremento de lípidos sanguíneos, la presencia de ECV y el riesgo de sufrir muerte prematura en edades superiores a los 60 años. Los hábitos como la inactividad física y la dieta poco saludable contribuyen a la alteración negativa

de las cifras de colesterol total, triacilglicéridos, cHDL, cLDL, cVLDL y aceleran el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Realizar ejercicio aeróbico a diferentes intensidades con distinta frecuencia y duración causa diversos efectos en el perfil lipídico del paciente. Si se realiza ejercicio aeróbico durante 20 min de 3 a 4 veces por semana, con una intensidad de moderada a vigorosa, es suficiente para disminuir los niveles de triacilglicéridos y aumentar la concentración plasmática de cHDL. Mientras que una caminata a una intensidad de 11 a 16 (escala de Borg, véase figura 6) durante 60 min, logró disminuir el colesterol total, triacilglicéridos y aumentar CHDL aunque sin alterar la concentración plasmática de cLDL. El entrenamiento anaeróbico, especialmente el de fuerza progresiva, reduce el colesterol total (CT), la relación CT/HDL, VLDL y triacilglicéridos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan pobre adhesión (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Sin embargo, la intensidad, frecuencia, duración y contenido del ejercicio debe adaptarse a la edad y comorbilidades de cada paciente. Por ejemplo, para pacientes mayores de 60 años se recomienda para obtener beneficios a nivel cardiovascular que realicen actividades aeróbicas de moderada intensidad (5 y 6 puntos en escala Borg) durante 150 a 300 min semanales o vigorosa intensidad (7 y 8 en escala Borg) durante 75 a 150 min semanales, realizando el ejercicio todos los días de la semana, con un mínimo de 10 min continuos con referentemente con 3 sesiones de ejercicio con 8 a 15 repeticiones para estimular la capacidad oxidativa, la fuerza muscular y la resistencia aeróbica, e implicando la intervención mínima de ejercicio de 12 semanas. De acuerdo a su contenido se proponen ejercicios que involucren grandes grupos musculares a intensidades medias y altas acompañándose de ejercicios de equilibrio y flexibilidad con movimientos activos y pasivos, sobre todo los que obligan a la variación de la base de sustentación y del centro de gravedad, con objetivo de fortalecer la musculatura tónica (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Para el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) se recomienda en hombres mayores de 45 y en mujeres mayores de 55 años, se recomienda realizar ejercicio de moderada intensidad, entre el 40 y el 60% de su capacidad máxima, durante 30 min todos los días, acompañado de ejercicios de fuerza. No obstante, la

Sociedad Europea de HTA (SEH) no aconseja ejercicios de fuerza de alta intensidad (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Se reconoce que 50 min de actividad física moderada o 60 min de actividad física vigorosa a la semana reduce el 30% riesgo cardiovascular, HTA, obesidad, el riesgo de desarrollar o mejora el control de DM2, reduce el estrés, ansiedad y depresión, y mejora el perfil lipídico (OMS, 2015).

Como advertencia, los diabéticos en tratamiento con insulina que presentan hipoglucemia no reconocida o episodios de hipoglucemia grave de la disminución de la RI de los tejidos periféricos con mayor captación de glucosa, como el músculo y por tanto disminución de los niveles de glucemia (favoreciendo el riesgo de hipoglucemia), para lo cual se deben controlar las glucemias capilares antes y durante el ejercicio, así como realizar un control especialmente postejercicio con el fin de evitar las hipoglucemias tardías asociadas a la actividad física (Arrieta, et al., 2015).

6.6.2. Obesidad abdominal

La obesidad es el exceso de peso por acumulación de grasa corporal, implicando el incremento del riesgo cardiovascular y de DM2 (Molina, et al., 2012). Obesidad se le denomina a la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo (NOM-008-SSA3-2010). El sobrepeso y la obesidad se asocian de forma temprana a un estado de RI que incrementa el riesgo de DM y ECV (Paniagua, et al, 2008). La prevalencia de obesidad y DM2 es del 90% (Ochoa, 2008). Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHA-NES) de los Estados Unidos de América, la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) se duplicó entre 1960 y 2000 (15 y 30%), incremento asociado de DM2 diagnosticada (del 1.8 al 5.0%), destacándose en los sujetos obesos (2.9 a 10.1%) (Bayod, et al., 2013). Las comorbilidades del sobrepeso y la obesidad que incrementan el riesgo cardiovascular son DM2, HTA, dislipidemias, y otros cambios bioquímicos que resultan a un estado proinflamatorio y protrombótico, referido lo anterior como síndrome metabólico (Ochoa, 2008).

Según la OMS, la obesidad está descrita como enfermedad epidémica que constituye un problema de salud en la que la acumulación anormal o excesiva de grasa perjudica

la salud y el bienestar, siendo etiología multifactorial diversa con influencia en dos tipos de factores: ambientales o modificables, y factores genéticos, endógenos o no modificables (Arrieta, et al., 2015). El incremento de la obesidad se atribuye a factores ambientales, y no exclusivamente a factores genéticos, caracterizados por una dieta hipercalórica y un decremento en el gasto energético, resultando un balance de energía de ganancia, y por ende, en el incremento ponderal (Ochoa, 2008).

Es bien conocido que las ECV están asociadas a desórdenes metabólicos incluidos la RI, obesidad y adiposidad abdominal (Barreto, et al., 2014). La obesidad es un problema de salud pública que está afectando a la población mundial y se relaciona con la epidemia de enfermedades cardio-metabólicas que se observan actualmente en Latinoamérica (López-Jaramillo, et. al., 2011). La obesidad y el sobrepeso son tan trascendentales como factor de riesgo cardiovascular que en 1998 la AHA reclasificó la obesidad como el mayor factor de riesgo para enfermedad coronaria (Ochoa, 2008)

Aproximadamente el 80% de los pacientes con DM2 presentan obesidad o sobrepeso en el momento del diagnóstico, y a su vez la DM2 es más frecuente entre los obesos, aproximadamente 5 veces en la obesidad grado 1 y 10 veces en la obesidad grado 2 y en la obesidad mórbida (Molina, et al., 2012). En México, el 70% de los mexicanos presentan algún índice de obesidad o sobrepeso. Resultando que 7 de cada 10 mexicanos están expuestos a enfermedades asociadas a DM, riesgo cardiovascular, IAM, entre otras. (Ochoa, 2008).

La obesidad abdominal se define por el aumento del perímetro abdominal con respecto a límites normales de sujetos clínicamente sanos (Bayod, et al., 2013). La adiposidad abdominal es reconocida como el mayor predictor de ECV. Por sí mismo, independiente a la comorbilidad con DM2, es un indicador de la alteración de la sensibilidad de la insulina y de RI, asociado a HTA y dislipidemia, como predictor independiente de ECV (Barreto, et al., 2014). Los pacientes con DM2 y obesidad central concentran el exceso de grasa a nivel visceral, y en mayor cantidad en el tejido subcutáneo (Pedro-Botet, et al., 2012).

La obesidad se asocia con factores de riesgo cardiovasculares, especialmente para la arterosclerosis, las ECV y la mortalidad cardiovascular, por ejemplo, la HTA, la RI y la

intolerancia a la glucosa, los niveles elevados de triacilglicéridos, disminución de cHDL y niveles bajos de adiponectina (Bayod, et al., 2013). La grasa abdominal induce hiperinsulinemia y RI, dislipidemia, HTA y aumento de ácidos grasos libres, conllevando el aumento de riesgo cardiovascular (Molina, et al., 2012). La grasa abdominal está asociada con la RI, HTA y la dislipidemia aterogénica y la demostración concluyente del papel que desempeña en la dislipidemia diabética es la mejoría significativa de los sujetos sometidos a una dieta estrictamente hipocalórica con la consiguiente pérdida ponderal (Pedro-Botet, et al., 2012).

El mecanismo de la RI inducida por la grasa visceral, está parcialmente conocido, está mediado por la liberación de adipocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 por parte del tejido adiposo (Pedro-Botet, et al., 2012).

La trascendencia de presencia de sobrepeso u obesidad en la DM2, se explica porque el exceso de adiposidad es una determinante constante de la inflamación crónica de bajo grado que tiene un papel protagónico en el desarrollo de ECM. El tejido adiposo es un órgano secretor activo que libera a la circulación factores del complemento y citocinas proinflamatorias, particularmente IL-6 y TNF- α los cuales a su vez, estimulan la producción de la PCR (López-Jaramillo, et al., 2011).

Además la evidencia señala la existencia de un sistema de información cruzada entre el músculo esquelético y el tejido adiposo con capacidad endocrina, siendo de particular relevancia es la interacción entre la masa muscular y la producción de adipocinas. Las citocinas derivadas del músculo (miocinas), en particular las producidas en las fibras musculares tipo II, promueven un ambiente antiinflamatorio y antiaterogénico a través de los efectos sistémicos y específicos en la grasa visceral y en otros tejidos (López-Jaramillo, et al., 2011).

Para el control integral, la modificación del estilo de vida es importante, especialmente en aquellos individuos con mayor índice de masa corporal (IMC) y/o índice cintura/cadera. Por lo anterior, es que mediante cambios en el estilo de vida y modificación dietética, se logran pérdidas ponderales de 5 al 10% con un mejor control en parámetros clínicos, metabólicos y psicológicos. (Arrieta, et al., 2015).

Se ha comprobado que en estudios a corto plazo en la DM2, la pérdida ponderal moderada (5% de peso corporal) está asociada con una menor RI, mejoría del perfil glucémico y lipídico. Por otro lado, la ADA en 2012 recomienda la pérdida ponderal para todos los pacientes con sobrepeso u obesidad con DM2 o con riesgo a desarrollarla. Para lograr este objetivo terapéutico se aconsejan dietas hipocalóricas, bajas en carbohidratos, bajas en grasas, por ejemplo, la dieta mediterránea a corto plazo (2 años) (Molina, et al., 2012).

Se ha demostrado que la incidencia y prevalencia del sobrepeso y la obesidad han aumentado de manera progresiva durante los últimos seis decenios y de modo alarmante en los últimos 20 años, hasta alcanzar cifras de 10 a 20% en la infancia, 30 a 40% en la adolescencia y 60 a 70% en los adultos (NOM-008-SSA3-2010). La obesidad también afecta a la población más joven, así lo evidencian las cifras recopiladas en el 2008 en EE. UU. resultando que el 10% de los niños de entre 2 a 5 años de edad, y el 15% de los niños de entre 6 a 9 años de edad presentaban sobrepeso (Ochoa, 2008).

La leptina es una hormona que juega un papel importante en la obesidad. La leptina es sintetizada en el tejido adiposo, y cuyo receptor se encuentra tanto en el páncreas como en el hipotálamo. Esta influye en el desarrollo de la obesidad tanto en la ingesta como en el gasto energético. La leptina promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro. La hormona estimula el “lipostato hipotalámico” enviando una señal de la existencia suficiente de tejido adiposo, por lo tanto, provoca reducción en la ingesta de alimento y aumento en el gasto energético. La hormona atenua la respuesta de los adipocitos a la insulina y la inhibición directa de la secreción de insulina por las células β . Tanto su resistencia como la elevación de su concentración en plasma son trascendentales en la obesidad así como en su tratamiento (Rosado, et al., 2006).

6.6.2.1. Medidas antropométricas

Las medidas antropométricas son ampliamente utilizadas para evaluar el grado de sobrepeso u obesidad que presenta un paciente. El motivo de esto es que el estándar de oro para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, Absorciometría de Rayo X de

Energía Dual (*Dual-Energy X-Ray Absorptrometry*, DXA), a pesar de ser un método más preciso es más costoso, tardado e innaccesible a la mayoría de la población; aunque son comparables al DXA, la Tomografía Computarizada, y resonancia magnética (Barreto, et al., 2014).

Por lo anterior, las medidas antropométricas ofrecen ventajas al ser recursos más económicos, rápidos y accesibles a la población. Un ejemplo es el índice cintura altura el cual es recomendable para determinar la obesidad central, relacionada con la RI pues es preciso y aceptable al ser comparado con el estándar de oro (DXA) (Barreto, et al., 2014).

La circunferencia o perímetro de cintura es la medida corporal con mejor correlación con el contenido de grasa abdominal perivisceral, considerándose a aquellos valores mayores de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres como predictor independiente de riesgo coronario, DM2 y mortalidad (Molina, et al., 2012).

Por otro lado, la Circunferencia de Cintura y el Índice de Masa Corporal son los índices más usados como alternativa a la detección de obesidad central.

6.6.2.2. Índice de Masa Corporal

A partir de que la definición de obesidad es el exceso de grasa en el cuerpo, el Índice de Masa Corporal (IMC) es la medida antropométrica más utilizada para su evaluación. Sin embargo, el estándar más exacto es la DXA. No obstante, el acceso a dicho recurso diagnóstico es limitado por ello se utiliza con frecuencia el IMC, también denominado índice de Quelet (Kg/m^2) para evaluar la grasa muscular (Ochoa, 2008). Por su confiabilidad se le denomina como criterio diagnóstico (NOM-174-SSA1-1998). El cual se calcula aplicando la fórmula siguiente:

$$IMC = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Talla}^2 (\text{m}^2)}$$

Según la OMS, el valor normal del IMC en la población en general es de 18.5 – 25 kg/m^2 (Barreto, et al., 2014). La obesidad se determina cuando en las personas

adultas existe un IMC igual o mayor a 30 kg/m^2 y en las personas adultas de estatura baja igual o mayor a 25 kg/m^2 . El sobrepeso se determina por un valor de IMC igual o mayor a 25 kg/m^2 y menor a 29.9 kg/m^2 y en las personas adultas de estatura baja, igual o mayor a 23 kg/m^2 y menor a 25 kg/m^2 . Entiéndase estatura baja menor a 1.50 metros en la mujer adulta y menor de 1.60 metros para el hombre adulto (NOM-008-SSA3-2010). Por lo anterior, se deduce que es considerado sobrepeso u obesidad si el valor del IMC es mayor o igual a 25 kg/m^2 (Barreto, et al., 2014). El aumento de IMC tiene una relación más estrecha con la ECV y la DM2 si la localización anatómica de la grasa se sitúa en la parte superior (obesidad androide) que en la parte inferior (obesidad ginoide) (Bayod, et al., 2013).

Un incremento de grasa corporal conlleva un aumento concomitante de factor de riesgo cardiovascular (Arrieta, et al., 2015). Según el *Framingham Offspring Study*, la obesidad central medida por el IMC, predijo significativamente la aparición de la enfermedad coronaria y cerebrovascular después de ajustar por factores de riesgo tradicionales (Bayod, et al., 2013). Pacientes con DM2 con IMC mayor a 30 kg/m^2 son 4 veces más susceptibles de sufrir ECV en comparación con pacientes con IMC menor o igual a 25 kg/m^2 (Ochoa, 2008). El riesgo relativo de DM2 en los valores con un IMC de 35 kg/m^2 es 40 veces superior al de aquellos individuos con IMC de 23 kg/m^2 (Arrieta, et al., 2015). En caso de las mujeres se recomienda un valor de IMC $<21 \text{ kg/m}^2$ como cardioprotector (OMS, 2015).

Sin embargo, el IMC tiene limitantes porque no diferencia entre el tejido muscular y la grasa. Por este motivo, suele sobrestimar la grasa si el paciente presenta una masa muscular grande, o retención de líquidos. En el caso de pacientes con ascitis se recomienda la utilización del Índice cintura- altura (Barreto, et al., 2014). Por otro lado, subestima la obesidad si el paciente ha experimentado pérdida de masa muscular, por ejemplo el paciente geriátrico (Ochoa, 2008). Es importante de mención que el valor de IMC debe ser ajustado a cada etnia y género. Otra limitante que presenta es que el IMC no aporta información sobre la ubicación de la grasa, por ello se utiliza como herramienta de apoyo al índice de Cintura Cadera.

6.6.2.3. Índice Cintura Cadera

El Índice de Cintura Cadera (ICC) con valor medio igual o mayor a 90 cm es considerado como indicador indirecto de adiposidad visceral significativa (Véase tabla 10). Sin embargo, se reconoce que la circunferencia en hombres mayor a 80 cm. y mayor a 102 cm. en mujeres, se asocia a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (Ochoa, 2008).

Tabla 10. Objetivos terapéuticos del ICC y de la circunferencia de cintura en ambos sexos según la OMS

Parámetro	Hombres	Mujeres
ICC	>0.90	>0.85
Circunferencia de cintura (cm)	>101	>89

Imagen obtenida de OMS, 2015. Se muestran los objetivos terapéuticos del ICC y de la circunferencia de cintura en ambos sexos según la OMS recomendados a la población en general, y extrapolables a la población diabética. Puesto que ambos parámetros van íntimamente relacionados con la evaluación de la obesidad central, la cual tiene un papel crucial como factor de riesgo cardiovascular independiente a la DM2. CC: Índice Cintura Cadera cm: centímetros.

Se ha demostrado que población no diabética presentan alto riesgo a desarrollar ECV ligada a la grasa abdominal, determinada por un valor de ICC mayor a 100 cm. y valor sérico de triacilglicéridos mayores a 2 mmol/L. Además, la obesidad es independiente a la DM2 para desarrollar arteriosclerosis coronaria (Ochoa, 2008).

6.6.3. Antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura

La historia familiar es un factor de riesgo independiente para la ECV, sobre todo entre los más jóvenes con historia familiar de enfermedades prematuras. Un IAM o muerte por enfermedad coronaria en un familiar de primer grado (padre o madre) antes de los 50 años (hombres) o 60 años (mujeres) implica historia familiar clínicamente relevante (Bayod, et al., 2013). Se incrementa el riesgo a desarrollar ECV si un familiar de primer

grado tiene o falleció a causa de una ECV antes de los 55 o 65 años, en hombres y mujeres respectivamente (OMS, 2015).

La agregación familiar que aparece en la ECV está ligada con la agregación de comportamientos específicos (dietas, tabaquismo, alcohol) o factores de riesgo (HTA, DM2, obesidad) con contribuyentes ambientales y genéticos. Además, en las ECV hay un sustrato de caracteres o contribuyentes genéticos que aumentan el riesgo, siendo el efecto del mismo pequeño y generalizado en toda la población, grande y afectando a unos cuantos individuos, o manifiesto como un factor ambiental (Bayod, et al., 2013).

Se ha descrito el mismo defecto en el patrón pulsátil de la secreción de insulina tanto en pacientes con DM2 como en sus familiares en primer grado. En familiares en primer grado de pacientes con DM2, con peso normal y con tolerancia normal a la glucosa, se observa una reducción significativa en la acción de la insulina (Gómez y Aguilar, 2008). Lo cual indica que la RI está presente incluso antes de que se evidencie la alteración en la tolerancia a la glucosa. Además, independientemente a la glucosa, presentan como común denominador defectos en la síntesis del glucógeno.

6.6.4. Características étnicas

Existen notables diferencias regionales en el comportamiento de la prevalencia de las ACV y la DM2. En los últimos años, la prevalencia de ECM se ha incrementado de forma exponencial en los países del tercer mundo, mientras que en los países desarrollados, a pesar del incremento de la obesidad, la prevalencia de ECV va disminuyendo. Varios estudios han demostrado que aproximadamente el 40% de la población obesa en los países desarrollados no presentan RI ni aumento en los FRCV clásicos por lo que se consideran individuos con un fenotipo metabólico saludable. Por otra parte, se ha descrito que sujetos hispanos viviendo en EE. UU. tienen un riesgo incrementado de desarrollar RI, obesidad, inflamación de bajo grado, DM2 y ECV. El estudio INTERHEART Latinoamérica y el estudio INTERSTROKE, demostraron que en los países latinoamericanos la obesidad abdominal es el factor de riesgo con el mayor valor de riesgo poblacional atribuible para la presencia de un primer IAM) y un primer ACV isquémico o hemorrágico.

Por lo anterior, se ha propuesto que los habitantes de países en vía de desarrollo tienen una mayor predisposición a desarrollar inflamación de bajo grado, RI, y ECM, a grados más bajos de sobrepeso y obesidad y que esto puede ser debido a diferencias epigenéticas y adipogénicas de esta población comparada con la población de países desarrollados como EE. UU. (López-Jaramillo, et. al., 2011).

La explicación de esta marcada diferencia radica en que por siglos las poblaciones de los países en vías de desarrollo, estuvieron expuestas a escasez de comida y a grandes demandas de actividad física. Sin embargo, recientemente experimentaron un abrupto cambio y actualmente están expuestas a un sedentarismo en sus actividades cotidianas y recreativas. En contraste, con las poblaciones de países desarrollados quienes tuvieron una transición mucho más lenta (López-Jaramillo, et al., 2011).

El perfil lipídico está relacionado con la variación étnica, por ello el índice TAG/cHDL tiene diferentes puntos de corte, por ejemplo en estudios europeos para mujeres y es de 2.5 y para hombre de 3.5, mientras que para las mujeres asiáticas es de 1.90 y para los hombres asiáticos de 3.7 (Sung, et al., 2015).

Además marcadores de inflamación y de pronóstico de desarrollo de ECV aplicados a diferentes poblaciones han evidenciado las diferencias en las características étnicas. Se han evaluado las concentraciones de la PCR en niños escolares de países desarrollados, mostrando que las concentraciones séricas de la PCR están correlacionadas con el IMC, y que en esta asociación se encuentran diferencias significativas entre diferentes etnias. Específicamente se observó concentraciones más altas de la PCR en niños mexico-americanos comparados con caucásicos (López-Jaramillo, et al., 2011).

Las poblaciones de México, Egipto y Sudáfrica presentan más de la mitad de los adultos son obesos o tienen sobrepeso. En especial en América Latina y el Caribe, las ECV representan el 31% de las defunciones (Ochoa, 2008).

La prevalencia de la enfermedad varía según las razas y países, incluso en un mismo país puede haber distintas prevalencias según su origen racial (Seguí, 2014).

6.6.5. Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC), también denominada como enfermedad renal crónica (ERC), es considerada como un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria y por ello, en general esos pacientes son considerados de muy alto riesgo cardiovascular (Fernández, 2012). La obesidad abdominal es el factor más común relacionado con IRC, para desarrollar ECV (Barreto, et al., 2014).

Se evidencia en pacientes con ERC estadio 3, que el 76.8% presentaban dislipidemia, destacando valores séricos elevados de cLDL (medias de 123 y 112 mg/dL, respectivamente en hombres y mujeres), y únicamente el 10.7% de los pacientes alcanzaron el objetivo del cLDL referente a <70 mg/dL (Fernández, 2012). Además, se reportó que el 81% de los pacientes presentaban HTA, el 32% con DM2, y el 42.4% con evidencias clínicas de ECV (Fernández, 2012).

6.6.6. Factores psicosociales

Los factores psicosociales contribuyen al desarrollo temprano de la arteriosclerosis, así como IAM y muerte súbita. El vínculo directo entre el estrés psicológico y arteriosclerosis es a través de daño del endotelio, y el indirecto es a través de agravamiento de los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la HTA y la alteración en el metabolismo de lípidos. Además, factores como la depresión, la ira, el estrés y otros se han correlacionado con episodios cardiovasculares (Bayod, et al., 2013).

6.6.7. Edad

Estudios epidemiológicos han demostrado que la edad es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de ECV de naturaleza aterosclerótica, y que la prevalencia de aterotrombosis, incluidos IAM e ictus isquémico, se incrementa con la edad. A ello contribuye en parte el engrosamiento como consecuencia de cambios en la estructura de la pared arterial y disfunción endotelial (Páramo, et al., 2008). Los procesos fisiológicos y morfológicos propios del envejecimiento, más hábitos de vida, presentan cambios en la distribución de la grasa corporal, los valores del perfil lipídico,

presión arterial, capacidad aeróbica y masa muscular que eleva las probabilidades de morbimortalidad (Ramírez-Villada, et al., 2015).

Las necropsias muestran hallazgo de estrías grasas en el 100% de los pacientes jóvenes con lesiones avanzadas. De acuerdo al Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España se demostró un mayor impacto en fumadores con inicio a edades más jóvenes (Bayod, et al., 2013).

El riesgo de desarrollar ECV para las personas de 40 años es del 49% para hombres y del 32% para mujeres. A los 70 años, sujetos clínicamente sanos con riesgo del 35% y 24%, para hombres y mujeres respectivamente a desarrollar ECV (Bayod, et al., 2013). Es diferente el riesgo de desarrollar ECV en mujeres pre y posmenopáusicas a causa de la síntesis de estrógenos, la cual es reemplazada con terapia hormonal en las mujeres postmenopáusicas. Se explica este hecho pues los estrógenos incrementan la concentración plasmática de cHDL, por ello poseen un efecto cardioprotector en las mujeres premenopausicas (OMS, 2015).

Es relevante tomar en cuenta el estudio poblacional con diferentes rangos de edad, pues es un factor que presenta diferencias en el riesgo cardiovascular por diversas razones. A partir de las cuales podemos mencionar las consecuentes: a) el valor predictivo de los factores tradicionales de riesgo aterosclerótico (tales como la obesidad, tabaquismo, HTA, entre otros) pueden ser diferente y presentan numerosas comorbilidades asociadas, por ejemplo, el colesterol total es un predictor más débil en personas de edad avanzada; b) los ancianos tiene mayor enfermedad subclínica; y c) el espectro de ECV puede cambiar con la edad (Páramo, et. al., 2008).

En un estudio realizado en España con muestra de 373 niños, entre las edades de 3 a 13 años de edad, obesos con incremento de peso al primer año de vida, presentaron tiempo frente a la pantalla de televisión aumentado, con concentración plasmática de cHDL disminuida, presión arterial sistólica aumentada y adiponectina disminuida en plasma (Torres, Tormo, Campillo, Carmona, Torres, Reymundo, García, y Campillo, 2008). La edad provoca cambios en los patrones de tensión arterial. El envejecimiento de la población y la consiguiente disminución de la elasticidad arterial favorecen una

mayor prevalencia de HTA clásica sistodiastólica, y de HTA sistólica aislada en pacientes mayores (García, et al., 2014).

6.6.8. Dieta

La dieta se define como el conjunto de alimentos que se consumen cada día (NOM-174-SSA1-1998). Las dietas con un alto índice glucémico (GI) o carga glucémica (GL) pueden contribuir al riesgo de ECV. En 2012 un metaanálisis de ocho estudios de cohortes prospectivo demostró un aumento de incidencia de ECV en las mujeres con más alto GI y la más alta GL (Bayod, et al., 2013).

La relevancia de la dieta como FRCV clásico y modificable está probado por las recomendaciones a personas en riesgo de padecer DM2 y sus complicaciones: 1) consumir fibra en la dieta (14 g de fibra/1000 Kcal) y alimentos con granos integrales (la mitad de la ingesta de granos); 2) limitar el consumo de bebidas azucaradas; 3) consumo de grasas saturadas <7% del total de calorías ingeridas; 4) ingesta de grasas *trans* está contraindicada; 5) inhibir ingesta de bebidas limitadas a 1 bebida/día o menos (mujeres adultas), 2 bebidas/día o menos (hombres adultos); 6) no usar suplemento sistemático de antioxidantes como las vitaminas E, C y caroteno por el riesgo asociado a su administración prolongada y sus beneficios no probados; 7) planificar las comidas para optimizar alimentos y satisfacer la cantidad diaria recomendada de todos los micronutrientes; 8) conocer la cantidad de carbohidratos de los alimentos y elegir según su carga glucémica y/o índice glucémico así como su distribución en el día; y 9) regular la adecuada hidratación (Arrieta, et al., 2015).

El efecto de la dieta en sujetos con sobrepeso abdominal se mostró al seguir 3 modelos de dieta en mantenimiento de peso: rica en grasas saturadas (SAT), rica en grasas monoinsaturados (MUFA), y rica en carbohidratos (HC). HOMA-IR mejoró tras la dieta MUFA comparada con SAT y HC. El desayuno rico en HC incrementa valores posprandiales de glucosa, insulina y nitrosamina, y disminuye los valores de cHDL comparado con MUFA y SAT. La reactividad endotelial en ayuno y posprandial tras 150 min de ingesta fue mayor con MUFA, comparada con SAT y HC. Los pacientes con RI, la dieta rica en MUFA mejora el HOMA-IR, disminuidos valores posprandiales de glucosa, insulina y nitrosamina, aumento de cHDL y mejora reactividad endotelial

(Paniagua, et al., 2008). En este modelo fisiopatológico, los valores de glucosa e insulina se elevan de forma temprana en la fase posprandial y preceden al desarrollo de la hiperglucemia franca. En el síndrome de RI, hay una disminución rápida en la vasodilatación dependiente de endotelio, el cual es un marcador de ECV.

La hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia son factores que influyen en la función endotelial y una composición nutricional diferente da lugar a cambios metabólicos posprandiales asociados a un diferente efecto en la disfunción endotelial. En DM, la disfunción endotelial observada en el estado basal se agrava con la hiperglucemia posprandial y mejora con el control de los picos hiperglucémicos. La ingesta HC simples en la dieta incrementa los valores posprandiales de glucosa e insulina, y ambos con efectos secundarios en el endotelio. En pacientes clínicamente sanos y prediabéticos, el aumento de la proporción de las grasas en la dieta cursa con elevación de los ácidos grasos libres en la fase posprandial, afectando a la función endotelial de pacientes con RI. Así el incremento en la proporción de grasas saturadas (SAT) en la dieta, con aumento de ácidos grasos libres en el plasma y el incremento de la actividad oxidativa e inflamatoria posprandial, disminuyen la función endotelial (Paniagua, et al., 2008).

La recomendación de la pérdida ponderal está justificada por su efecto beneficioso sobre la insulinoresistencia. Para conseguir el objetivo de una adecuada pérdida ponderal es importante tener conocimiento de la ingesta calórica del paciente y recomendar una dieta que facilite la pérdida del 5 al 10% de peso (Arrieta, et al., 2015).

La evidencia creciente que sugiere que el consumo de frutas y verduras está inversamente relacionado con el riesgo de cardiopatía coronaria y ACV. En un metaanálisis de siete cohortes demostró que el riesgo de ACV se redujo en un 11% por cada porción adicional diaria de fruta. En contraste, el consumo excesivo de carne roja y alto contenido de grasa y de productos lácteos se ha asociado con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (Bayod, et al., 2013).

Uno de los elementos benéficos importantes a incluir en la dieta es el alto contenido en fibra se encuentra asociado con una reducción en el riesgo de enfermedades del corazón y

ACV, porque un aumento de 10 g en total de la ingesta diaria de fibra dietética se relaciona con un menor riesgo de IAM (Bayod, et al., 2013).

Aunque numerosos autores recomiendan el empleo de la dieta mediterránea. Sus efectos cardioprotectores están aún en estudios (estudios PREDIMEPLUS), por ser discretamente hipocalórica y asociada a actividad física moderada. Este hecho es relevante pues en líneas generales la dieta mediterránea ha demostrado efectividad en la prevención cardiovascular y en el control de las complicaciones asociadas a la DM (Arrieta, et al., 2015). La dieta mediterránea, también alta en grasas, eleva el valor de ácidos grasos en suero, pero al tener como componente principal el aceite de oliva virgen, con micronutrientes que poseen actividades antioxidantes, antiinflamatoria y antitrombótica. La dieta mediterránea puede reducir la RI, así como hiperglucemia e hiperinsulinemia posprandial, disminuir la oxidación de las partículas LDL y mejorar la función endotelial (Paniagua, et al., 2008).

Por otro lado, el consumo de café con o sin cafeína, contrario a lo que comúnmente se piensa, tiene un efecto neutral sobre el desarrollo de las ECV (Bayod, et al., 2013).

6.6.9. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

Los desórdenes respiratorios al dormir (DRD) son frecuentes en los DM2. Existe una relación entre estas condiciones independiente a la obesidad. Esta relación posee importantes implicaciones clínicas, epidemiológicas y de salud pública. Los DRD son un objetivo terapéutico en la prevención primaria o secundaria por ser un FRCV, y aún más si coexiste con DM2. Siendo una epidemia no reconocida a pesar de su efecto en el desarrollo de ECV así como financiera (Shaw, et. al., 2008).

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es la alteración DRD más frecuente, la cual es el sueño central y respiración periódica. Definida clínicamente por la presencia de respiración anormal durante el sueño junto con síntomas característicos, particularmente somnolencia excesiva. El SAOS está caracterizado por episodios repetitivos de colapsos más largos de las vías respiratorias, previas a apneas (cese del flujo de aire mayor o igual a 10 segundos) ó hipoapneas (disminución

del flujo de aire mayor o igual 10 segundos) asociada con desaturación de oxihemoglobina (Shaw, et. al., 2008).

En México no existen estadísticas acerca del SAOS, sin embargo, como referencia en los EE. UU. más del 80% moderada a severa no están diagnosticados; la omisión de tratamiento equivale a un costo de 3.4 billones de dólares anuales a causa de las complicaciones (Shaw, et. al., 2008). El efecto del SAOS en el desarrollo de DM2 se evidencio en 2 estudios realizados que encontraron que un factor de riesgo para el desarrollo de la DM2 son los ronquidos. Se ha demostrado su relación con la DM2 al ser inducido en el reporte de dificultad de conciliar el sueño, necesidad de calmante y dificultad para mantener el sueño (Shaw, et. al., 2008).

Siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Más probable en sujetos masculinos con SAOS (AHI>10) con intolerancia a la glucosa y DM2. *Sleep Hearth Health Study* evidenció la relación significativa entre la desaturación de oxígeno durante el sueño y la elevación de la glucemia en ayuna y 2 horas en el análisis de prueba oral de tolerancia a la glucosa. También la severidad de SAOS está asociada con el grado de RI independientemente de la obesidad (Shaw, et. al., 2008).

El SAOS produce disfunción endotelial en niños y adultos. La disfunción endotelial constituye el indicador más precoz de patología cardiovascular y su presencia es altamente predictiva de eventos cardiovasculares en personas durante las primeras etapas de la enfermedad, independiente de los factores de riesgo convencionales (Condes, 2013).

Se reconocen los efectos de SAOS en componentes del SMet. Los componentes del SMet son más frecuentes en pacientes con SAOS, independientemente de la obesidad, así como su relación entre la comorbilidad de SMet y la severidad de SAOS. Los pacientes con SAOS presentan alto riesgo de SMet (Shaw, et. al., 2008).

Es relevante la correlación estadísticamente significativa entre la presencia de ronquido y el diagnóstico de SMet, y con alteraciones específicas en factores de riesgo cardiovasculares como la glucemia en ayunas, IMC, % de grasa corporal, y CC (Condes, 2013). Aunque la obesidad es el principal factor de riesgo, se reconocen que

otros factores de riesgo son género masculino, edad, étnia (mayor riesgo de hispana, o afroamericano con respecto a los europeos) (Shaw, et. al., 2008). Se reconoce la existencia de la relación entre el SAOS, SMet y niveles sanguíneos de marcadores de inflamación por ejemplo, PCR ultrasensible (PCRus), como marcador indirecto de alto riesgo cardiovascular (Condes, 2013).

Los núcleos del hipotálamo se constituyen de células especializadas en mantener glucemia que asegure la provisión para el SNC. En las etapas 3 y 4 (sueño de onda lenta), por ser las más profundas y asociadas a cambios metabólicos, hormonales y neurofisiológicos transitorios, que afectan la homeostasis de glucosa (Condes, 2013). La patofisiología del SAOS y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se fundamenta en 3 vías relacionadas: activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS), disfunción del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA), y el efecto de la hipoxia intermitente. El estrés fisiológico impuesto por la hipoxia intermitente y /o fragmentación del sueño están envueltas en la patogénesis de la vía de RI, siguiendo uno o más de los siguientes mecanismos biológicos:

Por ello se reconocen los siguientes puntos a considerar:

- Influencia del sueño sobre la regulación de los niveles de carbohidratos. Se presenta una menor tolerancia a la glucosa en el estado de falta de sueño en relación a la condición de descanso, disminución de las concentraciones de tirotrópina, y aumento en la actividad del SNS junto con niveles de cortisol vespertino con repuesta de estrés (Condes, 2013). La relación entre SAOS y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se evidencia pues más del 40% de los pacientes con SAOS también padecen DM2. Aunque no se conoce cuantos pacientes con DM2 tienen comorbilidad con SAOS, el 80% de los diabéticos presentan algún DRD. Además de la relación del SAOS en control glucémico en DM2. La duración y calidad del sueño son predictores de HbA_{1c}. El tratamiento para el SAOS en conjunto al metabolismo de carbohidratos ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, control glucémico y HbA_{1c} (Shaw, J. et. al., 2008).

- Desórdenes endocrinos que se vinculan con el desarrollo de la DM2. Entre los más importantes se mencionan el aumento de la liberación de hormona de crecimiento por la hipófisis y la disminución de corticotropina, el SNC libera norepinefrina desde sus terminales periféricas lo que provoca la disminución de la secreción de insulina a la vez que incrementa la RI.
- El SNS juega un rol central en la regulación de la glucosa. El SAOS incrementa la actividad simpática despierto y dormido. La activación simpática es predominantemente como resultado de hipoxia nocturna. El despertar repetidas veces es una exaservación de cada evento de obstrucción respiratorio.
- La disfunción del eje HPA está relacionada a la hipoxia, y la fragmentación del sueño a la activación del eje HPA. Fisiológicamente se explica la trascendencia de la privación de sueño y sus consecuencias en el metabolismo de la glucosa. Los núcleos hipotalámicos controlan y regulan el ciclo sueño vigilia, del apetito y el entorno metabólico, interrelacionados entre ellos, son las posibles causales de la asociación entre sueño y DM2 (Condes, 2013).
- La hipoxia reiterada repercute sobre los tejidos, como el hígado y músculo esquelético que acumulan lípidos llegando a altas concentraciones de LDL y bajas concentraciones de HDL, a nivel vascular se eleva el nivel de endotelina1 y los fenómenos de reoxigenación aumentan la oxidación de las LDL, aumentando su efecto aterogénico. Los efectos directos de hipoxia radican en la alianza temporal entre la desaturación de oxihemoglobina y el despertar del sueño en el SAOS supone el cambio de la segregación. La alteración de sueño y la hipoxia intermitente puede disminuir la sensibilidad a la insulina y empeorar la tolerancia a la glucosa. La hipoxia durante horas al despertar conduce a la reducción en la sensibilidad a la insulina.
- Hormonas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y lípidos tales como la grelina, leptina, y resistina se encuentran elevadas, junto a la disminución de la crexina conducen al descontrol del apetito y origen de obesidad.
- Marcadores de estrés oxidativo como niveles de IL-6, TNF- α y PCRus se encuentran elevados en pacientes con SAOS. Se relacionan con la patogenia

y agravamiento del Síndrome Insulino Resistente (SIR), progreso y deterioro de la DM2.

- Asociación entre SAOS, obesidad, DM; relación SAOS- DM2 independiente de obesidad. Siendo el 20 al 40% de los individuos compartes ambas condiciones, el 49% de las personas con SAOS tienen DM2, y el 23% de la población con DM2 padece de SAOS. Los pacientes con roncopatía también tienen mayor riesgo de desarrollar DM a 10 años, incluso sin obesidad.
- Interferencia de la DM2 en el período de sueño. Las glucemias durante el sueño en sujetos no diabéticos eran estables; en los pacientes con DM mostraban marcadas variaciones.
- Relación del efecto de la privación del sueño sobre el metabolismo de los hidratos de carbono: la privación total de sueño conduce a un marcado aumento en los niveles de glucemia.

La prueba de oro para el diagnóstico del SAOS es la Polisomnografía (PSG), es un estudio hospitalizado con signos fisiológicos al dormir, esfuerzo respiratorio, flujo oro-nasal, y desaturación de la oxihemoglobina. También se recomienda realizar oximetría nocturna durante apneas e hipoapneas. Así como la utilización del Índice Apnea/Hipoapnea (AHI) durante 1 hora, e Índice de Desaturación de Oxígeno durante sueño (ODI) durante 1 hora, este último preferentemente se encuentra con valores entre 3 y 4% de nivel basal. Su valor máximo normal es menor al 5%, del 5 al 15% es medio, del 15 al 30% es moderado, y mayor al 30% es severo (Shaw, et al., 2008).

Aunque los síntomas para el diagnóstico de SAOS es importante, se debe acompañar de la prueba de oro si esta afecta la calidad de vida del paciente. Las principales características y síntomas asociados al SAOS se mencionan en la tabla 11.

Tabla 11. Principales características y síntomas asociados al SAOS

Característica		Síntomas			
Rasgos característicos	Historia de ronquido habitual Somnolencia divina excesiva	Cronicidad de apneas			
Síntomas asociados	Fátiga/perdida de energía Memoria pobre Cambios de personalidad Disfunción sexual	Irritabilidad Depresión Dolores de cabeza matutinos Nocturia			
Asociaciones clínicas	HTA	DM2	ECV	SMet	Obesidad
Flujo de aire	Circunferencia de cuello Epworth Sleepiness Scale, Berlin Questionnaire Micrognatia	Crecimiento tonsilar Inflamación orofaríngeo			

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos de Condes, 2013. El diagnóstico integral de SAOS implica correlacionar rasgos característicos siendo el más relevante la presencia de ronquido habitual. Además deben considerarse síntomas asociados, o también nombrados como "divinos". Es importante conocer asociaciones clínicas que determinan un factor de riesgo para el desarrollo de SAOS. Por último deben identificarse determinaciones que aporten datos sobre el flujo del aire, como la circunferencia de cuello. HTA: Hipertensión Arterial, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, ECV: Enfermedad Cardiovascular, SMet: Síndrome Metabólico.

6.6.10. Género

El género influye en el perfil lipídico, y por ende en el índice TAG/cHDL, porque las mujeres tienen mayor concentración de cHDL y secretan TAG más eficientemente en comparación con los hombres (Sung, et al., 2015). Por otro lado, los hombres presentan un mayor riesgo cardiovascular por la menor realización espontánea de actividad física aeróbica. Además de tener una mayor incidencia de DM2.

Sin embargo, considerándose la edad, pues en mujeres postmenopáusicas ha de tomarse en cuenta la carencia del efecto cardioprotector, y representando un factor de riesgo asociada la terapia sustituta hormonal.

6.7. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES

Los FRCV emergentes se definen como aquellos que no desempeñan un papel causal directo de la ECV, aunque pueden representar una variable subrogada del proceso biológico. Tienen limitaciones en su empleo clínico por la falta de correlación entre los estudios realizados, o la ausencia de ensayos clínicos suficientes (Bayod, et al., 2013).

En las últimas décadas, ha resultado de gran interés el hallazgo de biomarcadores diagnósticos y pronósticos que puedan ser identificados en sangre (Martin-Ventura, et al., 2009).

Algunos ejemplos de los FRCV emergentes son la PCRus, IL-6, amiloide A, moléculas de adhesión endotelial, ligando soluble CD40, leucocitos, fibrinógeno, inhibidor de plasminógeno, Dímero D, activador de plasminógeno tisular, factores de coagulación (V, VII, VIII), LDL densas, Lp (a), apolipoproteína AI y B, leucocitos, subtipos de HDL y LDL, LDL oxidadas, homocisteína, lipoproteínas asociadas a fosfolipasa A-2, creatinina (filtrado glomerular), cistatina C, agentes infeccioso, genotipos Apo E, fibrinopéptido A, lipoproteínas remanentes, Ag Factor Von Willebrand, polimorfismos genéticos, vitamina D, metaloproteinasas y adiponectina. A continuación se abordaran algunos de ellos.

6.7.1. Proteína C Reactiva ultrasensible

La cuantificación de los niveles de PCR mejora la estratificación del riesgo, ya que se sugiere un papel para la medición de PCRus (Proteína C Reactiva ultrasensible) en pacientes de riesgo intermedio de ECV, ayudando a la evaluación directa adicional y terapia para la prevención primaria (Bayod, et al., 2013). Los niveles elevados de PCRus se asociaron a alteraciones metabólicas y a un mayor riesgo cardiovascular, independiente de la severidad del Trastorno Respiratorio Metabólico (Condes, 2013). La concentración sérica de PCRus determinada por inmunoturbidimetría es un factor pronóstico independiente y menor en pacientes con síndromes coronarios agudos y angina estable, así como en pacientes con enfermedad vascular periférica, por lo cual es de gran utilidad pronóstica a pesar de ser una proteína inespecífica (Alonso-Rodríguez, 2011).

Empleando métodos de detección de alta sensibilidad, la distribución de PCR es muy similar entre géneros y grupos étnicos. Una forma alternativa más fácilmente asequible es el considerar valores de <1, 1 a 3 y >3 mg/L como grupos de bajo, moderado y alto riesgo para desarrollar eventos coronarios agudos a futuro (Amezcu-Guerra, Springall, y Bojalil, 2007).

6.7.2. Interleucinas

La utilización de las interleucinas (IL), en específico de IL-6, se basa en que están implicadas en el proceso inflamatorio sistémico de la aterosclerosis. Una vez que los leucocitos se han adherido a la pared vascular, su entrada al interior está controlada por quimiocinas, alfa y beta. Las quimiocinas alfa son quimiotácticas para neutrófilos o linfocitos y entre ellas están las interleucinas. Las quimiocinas beta atraen monocitos, basófilos, eosinófilos y linfocitos, por ejemplo MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) (Martin-Ventura, et al., 2009).

Estudios epidemiológicos han sugerido que la IL-6 tiene un papel causal directo en el desarrollo de la cardiopatía isquémica (Bayod, et al., 2013). El valor de la IL-6 como predictor de riesgo fue evaluado en el estudio ABC, encontrándose en sujetos clínicamente sanos sin enfermedad vascular que los valores de IL-6 circulante son predictivos de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus. Biasucci et al. demostraron que los pacientes con angina inestable que presentaron muerte, IAM o angina refractaria durante su hospitalización tenían al ingreso concentraciones de IL-6 más elevadas que los pacientes estables. En otro estudio de angina inestable, las concentraciones de IL-6, junto con las de PCR, predecían la posibilidad de muerte coronaria durante un seguimiento de 17 meses y eran aditivos al valor que proporcionaban los marcadores de daño miocárdico. En el estudio FRISC II (*Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II Trial*), los valores de IL-6 eran predictores independientes de mortalidad tras un seguimiento de 12 meses. Además, los pacientes que tenían IL-6 elevada eran los que mostraban beneficio al ser asignados a tratamiento agresivo, por lo que la IL-6 podría servir para guiar el tratamiento a emplear en esta población (Martin-Ventura, et al., 2009).

6.7.3. Moléculas de adhesión endotelial

El fundamento de la utilización de moléculas de adhesión como biomarcadores cardiovasculares se basa en el papel central de la disfunción endotelial en la arteriosclerosis. Entre las causas de disfunción endotelial, se encuentran los factores de riesgo cardiovascular y los factores hemodinámicos, pues el endotelio se daña en los lugares donde hay más turbulencia de la sangre. En particular el papel de los

lípidos, ya que el aumento su concentración plasmática lleva a su acumulación en el espacio subendotelial en el cual, tras sufrir diversas modificaciones, estimulan la expresión de moléculas de adhesión y se inicia el proceso inflamatorio (Martin-Ventura, et al., 2009).

Las moléculas de adhesión son clave en el reclutamiento celular hacia el interior de la pared vascular, dado que sus formas solubles pueden aparecer en el plasma, se han relacionado sus concentraciones con el riesgo de eventos cardiovasculares (Martin-Ventura, et al., 2009).

En poblaciones clínicamente sanas, la molécula de adhesión ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) muestra mayores concentraciones en sujetos que van a tener un IAM. En el estudio ARIC (*Atherosclerosis in Risk Communities*), las concentraciones de ICAM-1 predecían eventos coronarios y el desarrollo de ateroclerosis carotídea, y había asociación entre esta y las concentraciones de selectina E soluble. Por otra parte, el *Women's Health Study* mostró que era predictora de eventos cardiovasculares (Martin-Ventura, et al., 2009).

El estudio *Atherogene* mostró que las concentraciones de selectina E, ICAM-1 y VCAM-1 eran mayores en los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares. Mulvihill et al. determinaron que la VCAM-1, junto con la PCR, era predictora de eventos cardiovasculares futuros con síndrome coronario agudo, mientras que ICAM-1 y las selectinas E y P no mostraba correlación (Martin-Ventura, et al., 2009).

6.7.4. Ligando soluble CD40

El sistema CD40/CD40L tiene implicación en la aterotrombosis. Un aumento de CD40L soluble predice un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres sanas, sin embargo, esta observación se ha limitado únicamente a un pequeño subgrupo de la población. Por lo anterior, es posible que CD40L soluble distinga un grupo con especial riesgo de eventos cardiovasculares, pero no a la mayoría (Martín-Ventura, et al., 2009).

La presencia de procesos inmuno-inflamatorio-proteolíticos en la placa aterosclerótica conduce a la desestabilización, la rotura y la consiguiente formación de trombo, siendo la base de las consecuencias clínicas más severas de la aterosclerosis. En el 70% de

los enfermos que presentan un síndrome coronario agudo ocurre este proceso de rotura de placa. Tratándose con mayor frecuencia de placas con alto contenido lipídico y al producirse una fisura en ella, pone en contacto el núcleo lipídico, rico en factor tisular con el torrente circulatorio, dando lugar a la formación de un trombo que impide el flujo sanguíneo (Martín-Ventura, et al., 2009).

Por otra parte, en pacientes con síndrome coronario agudo se ha visto que CD40L plaquetario es independiente de las concentraciones de troponina T, porque presenta valor pronóstico. Ya que CD40L soluble confiere una mayor estabilidad al trombo cuando se une a los receptores plaquetarios IIb/IIIa (Martín-Ventura, et al., 2009).

6.7.5. Apolipoproteínas AI y B

Las apoproteínas o apolipoproteínas (Apo) son proteínas de superficie de las lipoproteínas (Lp(s)). Las cuales son moduladores importantes de la función de las Lp(s) porque actúan como ligandos para diversos receptores para Lp(s), inhibiendo o activando las enzimas que son importantes en el metabolismo de los lípidos (Chahil, y Ginsberg, 2006).

La ApoA-I en el intestino e hígado, forma parte de HDL, es decir, de lipoproteínas antiaterogénicas. Se proponen numerosos efectos protectores del HDL, por sus actividades antiinflamatorias y antioxidantes, y la capacidad de inhibir la migración de CML vascular. Sin embargo, se reconoce más su función antiaterogénica en el transporte inverso del colesterol (*Reverse Cholesterol Transport*, RCT). El RCT es el proceso por el cual órganos y células, incluyendo macrófagos en lesiones ateroscleróticas, descargan colesterol de subclases de HDL pobres en lípidos las cuales se transportan al hígado para ser excretado en la bilis (Chahil, y Ginsberg, 2006). Bajas concentraciones de Apo A-I pueden ser empleadas como marcador pronóstico de riesgo cardiovascular.

La Apo B-100 es sintetizada en el hígado, y en el intestino se trunca a Apo B-48. La Apo B-48 se encuentra en quilomicrones, y la Apo B-100 constituye parte fundamental de VLDL, IDL y LDL. Por lo cual es un marcador de las Lp(s) aterogénicas, pues penetran en la pared de la arteria, en el espacio subendotelial y son modificadas por

oxidación (Chahil, y Ginsberg, 2006). Las concentraciones plasmáticas elevadas de Apo B-100 que contienen las Lp(s) pueden inducir el desarrollo de arteriosclerosis, incluso en ausencia de otros factores de riesgo. Se propone que el suceso iniciador de la arteriosclerosis es la retención subendotelial de la Apo B-100 a través de una interacción de carga mediada con proteoglicanos en la matriz extracelular. Se considera como marcador de riesgo, a partir de la elevación plasmática, Apo B mayor de 150mg/dL, particularmente en individuos que presentan triacilglicéridos elevados (Bayod, et al., 2013).

6.7.6. LDL oxidadas

Con respecto a lo anterior, las citocinas aumentan la producción de radicales libres y enzimas en células endoteliales y en macrófagos. Ambas contribuyen a la oxidación de las LDL. Las LDL oxidadas son un ligando para un receptor, que a su vez también se expresa en mayor cantidad en macrófagos activados por citocinas. Este receptor se une a las LDL oxidadas y las internaliza. La acumulación de LDL oxidadas en el interior de los macrófagos producirá la típica morfología de la célula espumosa, característica en las lesiones ateroscleróticas (Alonso- Rodríguez, 2011).

6.7.7. Lipoproteínas asociadas a fosfolipasa A-2

La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA2) es una lipasa independiente del calcio secretada por leucocitos y está asociada con las LDL circulantes y los macrófagos en la placa ateromatosa. En estudios clínicos se ha demostrado generalmente correlaciones sólidas entre concentraciones de LP-PLA2 circulante y el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Además, la LP-PLA2 es un factor de riesgo independiente y complementario de la PCR. Esos estudios respaldan las recomendaciones de la AHA que indican que la LP-PLA2 podría ser utilizada en la práctica clínica para afinar la predicción de riesgo en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio (Martín-Ventura, 2009).

La LP-PLA2 ha suscitado interés como diana terapéutica en la enfermedad coronaria. La LP-PLA2 se localiza en altas concentraciones en el núcleo lipídico de las placas inflamatorias. La LP-PLA2 es secretada por las células inflamatorias en la lesión o la

transportan las partículas de LDL. La LP-PLA2 actúa sobre la fosfatidilcolina oxidada (localizada en la parte externa de las LDL oxidadas) para generar lisofosfatidilcolina y ácidos grasos oxidados. Ambos productos lipídicos bioactivos inducen la expansión del núcleo lipídico y el adelgazamiento de la capa fibrosa (Martín-Ventura, 2009).

6.7.8. Microalbuminuria

La microalbuminuria se define como el rango urinario de albúmina a creatinina (*Urinary Albumin to Creatinine Range*, UACR) de 30 a 300 mg/g, considerado marcador de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes DM2. La microalbuminuria es un predictor de ECV en todo paciente. En clínica, se usa para identificar sujetos con alto riesgo cardiovascular (Sung, et al., 2015).

La microalbuminuria refleja daño vascular y es un marcador temprano de la enfermedad arterial. La microalbuminuria es aceptada como un factor de riesgo importante para las ECV: La microalbuminuria es un marcador directo de daño vascular, particularmente de la disfunción endotelial, por el aumento de la permeabilidad vascular para macromoléculas (Bayod, et al., 2013). La microalbuminuria es considerada como un marcador de cardiopatía isquémica y de mortalidad cardiovascular (Molina, et al., 2012). Además, se reconoce la relación entre la microalbuminuria y la RI.

Aunque no se ha establecido concretamente el mecanismo involucrado en esta relación, la primera hipótesis propuesta implica que la microalbuminuria es una extensión de la manifestación clínica de la disfunción generalizada del endotelio vascular ligada a RI. La microalbuminuria está ligada a la severidad de Ri, por lo cual es un marcador que beneficia a inferir en la progresión de la DM2 y el grado de riesgo cardiovascular. Se considera severo si es mayor el valor de microalbuminuria a 300 mg/dL (Sung, et al., 2015). Al ser el índice HOMA-IR una herramienta viable para la evaluación de la RI. Se ha demostrado su estrecha relación más significativa con la microalbuminuria, con respecto a los recientes marcadores e inflamación y fibrinolíticas. Aunque aún no se ha demostrado su relación causal.

La segunda hipótesis propuesta se basa en la hiperinsulinemia se manifiesta en RI. La hiperinsulinemia contribuye al aumento de la sensibilidad salina por la absorción en el túbulo renal, de agua y sodio. Por lo cual es una acción secundaria a la insulina, incrementando la presión glomerular y la excreción urinaria de albúmina. Adicionalmente, los daños renales progresivos tales como la hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis, el engrosamiento de la membrana basal comienza en estado hiperinsulinémico en el paciente prediabético. Estas alteraciones de la estructura glomerular y hemodinámica renal puede incrementar el flujo sanguíneo y cargas excretoras del riñón, y puede incrementar el riesgo de microalbuminuria (Sung, et al., 2015).

También se señala la relación existente entre la respuesta inflamatoria y metabólica mediada por RI asociada a la disfunción renal. Las citocinas inflamatorias son responsables del progreso de la microalbuminuria. La RI promueve la progresión del ateroma vía insulina mediando la proliferación y migración e las CML arteriales. La resistencia de CML al efecto vasodilatador de la insulina puede incrementar la presión glomerular, y eventualmente resultar en un aumento de la excreción urinaria de albúmina (Sung, et al., 2015).

Sin embargo, la microalbuminuria ha demostrado tener una relación directamente proporcional a la elevación sérica de triacilglicéridos, aun cuando estos sujetos no sean diabéticos. Para su determinación se recomienda recolectar muestra de orina durante 24 horas, y realizar la medición por duplicado debido a la variabilidad infra-individual (Sung, et al., 2015). Esta variación infra-individual causa que su uso clínico sea limitado. Es considerado un FRCV emergente pues no presenta una relación directa sobre el riesgo cardiovascular, además de que aún no se conoce su mecanismo causal por no contar con suficientes ensayos clínicos. Es recomendable para evaluar complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos.

6.7.9. Lipoproteínas remanentes

Las concentraciones de Colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Intermedia (cIDL, *Cholesterol Intermediate-Density Lipoproteins*) son predictivas de una mayor incidencia de enfermedades cardíacas y un aumento en la incidencia de eventos

coronarios, independientemente de otros factores. Dicha relación es particularmente fuerte en los pacientes con niveles normales de colesterol total y los que tienen muy elevada proporción de LDL/HDL (Bayod, et al., 2013).

6.7.10 Polimorfismos genéticos

Se han demostrado los polimorfismos genéticos como factores de riesgo emergentes por la *International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease*. De acuerdo a la tabla 12 se describen algunos ejemplos de los polimorfismos más comúnmente implicados en el desarrollo de arteriosclerosis (Bayod, et al., 2013).

Tabla 12. Polimorfismos asociados con el desarrollo de la arteriosclerosis

Polimorfismo y gen	OR	Frecuencia ^a
g20210A en el gen del factor II (protrombina)	1,3	0.02
gly460trp en el gen alfa adducin (ADD1)	2,3 ^b	0.19
glu298asp (G894T) en el gen de la óxido nítrico sintetasa (NOS3)	1,3	0.35
cys112arg, arg158cys apolipoproteína E (APOE)	Presencia ε4: 1,4	112 arg, 158 arg (E4): 0.17 ε3/4: 0.24 ε4/4: 0.02
leu33pro en la subunidad β3 integrin (glucoproteína trombocito IIIa, ITGB3)	1,2	0.15
4G/5G en el gen del activador del inhibidor 1 del plasminógeno (PAI1)	1,3	0.47
val64leu en el gen de la p-selectina (SELP)	1,6 ^c	0.11
C582T en el gen de la interleucina 4 (IL-4)	1,4 ^c	0.17
C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	1,2 ^d	0.35
Haplotipo HapA en el gen de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (ALOX5AP)	1,8 ^d	0.10

Imagen modificada de Bayod, et al., 2013. ^a Frecuencia del alelo o haplotipo menos común en la población general; ^b en individuos con presión arterial sistólica >140 mm Hg y/o presión arterial diastólica >90 Hg; ^cOR en accidente cerebrovascular, ^dsólo está incrementando el riesgo de los homocigotos; OR: odds ratio para la arteriosclerosis en portadores del alelo o haplotipo menos frecuente .

La DM2 está relacionada con 40 loci genéticos de referencia. Esto explica el 10 % de los casos. La mayoría de estos genes están asociados a la insulina. Por ejemplo, el gen de transcripción similar al factor 2 es el principal marcador genético asociado a DM2. Otro ejemplo, es el polimorfismo TCF7L2C7903146T (genotipo CT/TT) el cual se asocia con un aumento de aproximadamente 50% en el riesgo de DM2 de individuos portadores (Guelho, Paiva, y Carvalheiro, 2013).

6.7.11. Metaloproteinasas

La mayoría de los factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica se han asociado a un aumento en las concentraciones de diversas MMP (metaloproteinasas) circulantes, como la HTA y la DM2. Las concentraciones de MMP-9 y del inhibidor TIMP-1 (*Tissue Metalloprotease Inhibitor-1*) están significativamente aumentadas en pacientes con aterosclerosis carotídea y en pacientes con enfermedad coronaria. También hay un aumento en las concentraciones de ambos marcadores en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo. Su valor pronóstico se ha observado en prevención primaria, por el aumento en la MMP-9 circulante siendo capaz de predecir eventos cardiovasculares en sujetos sanos. Sin embargo, en prevención secundaria se han relacionado las concentraciones de MMP-9 elevadas en pacientes con diversas afecciones cardiovasculares con una mayor mortalidad cardiovascular (Martín-Ventura, 2009).

6.7.12. Adiponectina

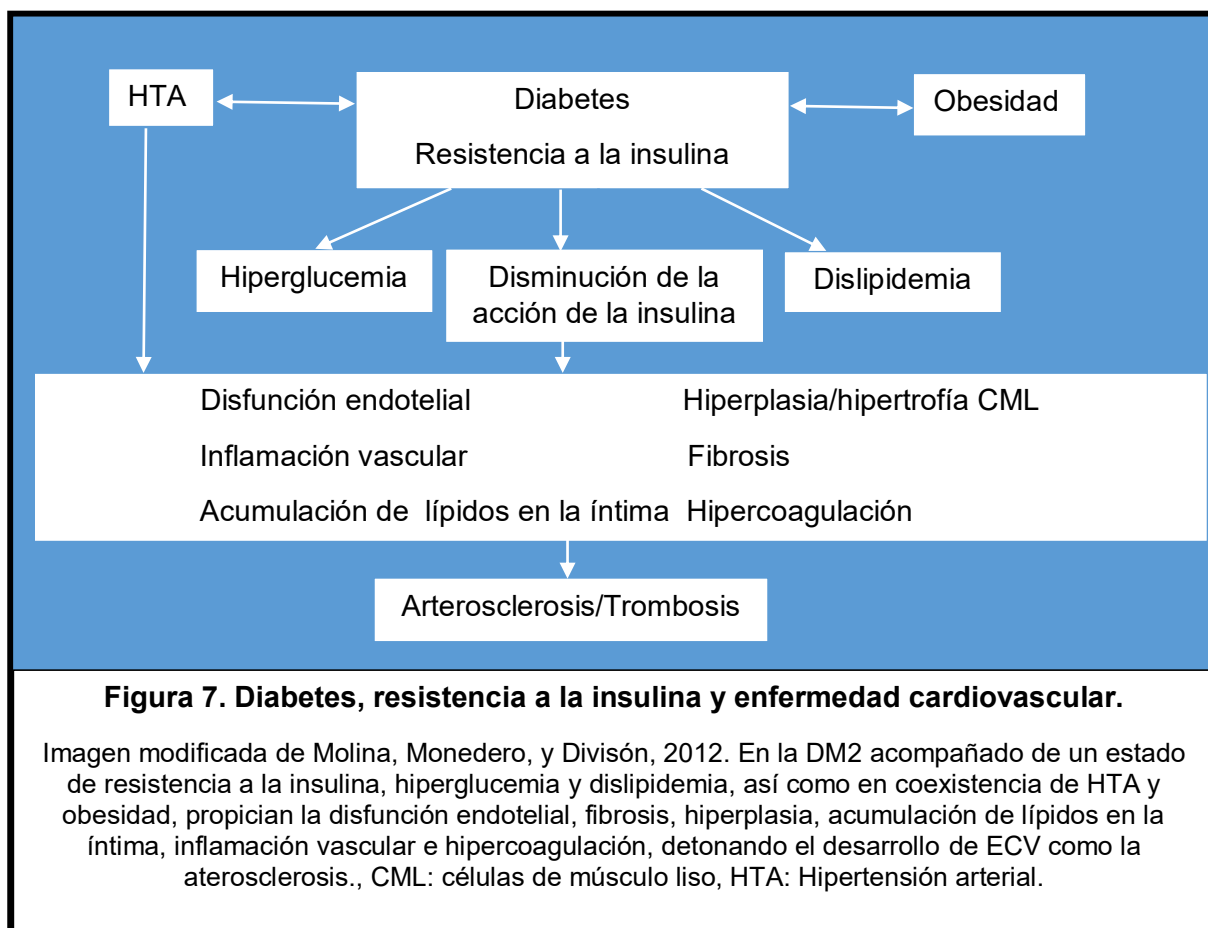
La adiponectina es una de las mayores proteínas secretadas por el tejido adiposo y se ha encontrado que actúa como molécula antiaterogénica. En la DM, la concentración de HDL presenta una relación inversa con la concentración plasmática de adiponectina, e independiente a los triacilglicéridos (Pedro-Botet, et al., 2012). La adiponectina es fuertemente antiinflamatoria, además inhibe la vía del NFκβ. Se ha mostrado que regula disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales (Ai, et al., 2011).

En el estudio *Health Professionals Study* se observó que los elevados niveles plasmáticos basales de adiponectina están asociados significativamente a la disminución del riesgo al IAM (Ai, et al., 2011).

Otro estudio realizado en la población *Framingham Offspring Study* durante 6 ciclos (1995-2001), realizando historia clínica, exploración física, determinación de glucosa, lípidos, insulina, PCRus y adiponectina. Se determinó la adiponectina por inmunoensayo turbidimétrico en látex, el cual se fundamenta en la formación del complejo antígeno anticuerpo. Se emplean partículas de látex marcadas con anticuerpos policlonales de conejo antiadiponectina humana. En conclusión, el estudio señala que las mujeres tienen significativamente niveles de adiponectina más altos que los hombres. Además que las mujeres postmenopáusicas tienen niveles significativamente más altos de adiponectina en plasma que las premenopáusicas. Los niveles significativamente más bajos de adiponectina en mujeres con enfermedad coronaria, con respecto al control. Con respecto a los hombres presentaron niveles significativamente más altos de triacilglicéridos, glucosa, e insulina, y más bajos de cLDL y cHDL. En hombres los niveles elevados de adiponectina se asociaron significativamente a la reducción de riesgo de enfermedad coronaria. Observándose de forma similar en mujeres pero no tan significativamente al ajustar a otros factores (Ai, et al., 2011).

7. DISCUSIÓN

Considerando que la DM2 es un síndrome caracterizado por la RI, y asociándose a varios desórdenes metabólicos (Seino, et al., 2010). Por lo anterior no se excluye el metabolismo lipídico como parte de sus anormalidades (Segui, 2014). Su misma fisiopatología demuestra la acción de la insulina al modular el metabolismo lipídico por ejemplo, los ácidos grasos tienen un efecto insulínico (Gómez y Aguilar, 2008).



En la figura 7 se muestra la relación existente entre la DM2, RI y ECV. La RI incrementa la inestabilidad de la placa arteriosclerótica por medio de inducir actividades proinflamatorias de las células vasculares e inmunes (Sung, et al., 2015). El exceso de grasa produce un aumento de la liberación de ácidos grasos procedentes de los adipocitos, presentes en obesidad central, resistentes a la insulina. El aporte de los depósitos de glucógeno hepático, induce a la síntesis hepática de triacilglicéridos, y

estimula a su vez la producción de Apo B (Pedro-Botet, et al., 2012). Además de regular el receptor cLDL en el hígado, por lo cual al existir RI hay afección en dicha modulación. Esto implica que la dislipidemia diabética esté presente en al menos el 80% de los pacientes con DM2, y representando por sí mismo un factor predisponente de 2 a 4 veces más de presentar una afección cardiovascular. Comprendiéndose que el patrón lipídico en pacientes con DM2 se compone por una tríada, que implica el aumento moderado de triacilglicéridos, descenso de cHDL y aumento de partículas LDL pequeñas y densas (Foro Dislipidemia Aterógena, 2013).

La disfunción endotelial es el primer paso para el desarrollo de la arteriosclerosis. La RI activa la señalización inducida por la proteincinasa y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que favorece la producción de LDL oxidadas (Pedro-Botet, et al., 2012). El endotelio disfuncionante aumenta su permeabilidad a las lipoproteínas, específicamente LDL, acumulándose en la íntima e interaccionan con los proteoglicanos de la matriz extracelular. A lo que prosige la oxidación de las LDL a causa de la acción de las oxidasas expresadas en células vasculares. Las LDL oxidadas son iniciadoras del proceso inflamatorio, ya que estimulan la liberación de sustancias proinflamatorias, citocinas y factores de crecimiento. Aumenta la expresión de las moléculas de superficie de adhesión celular induciendo proliferación celular, favoreciendo la expresión de factor tisular y diapédesis. Las moléculas quimiotácticas se expresan simultáneamente, mientras los macrófagos captan moléculas lipídicas, dando lugar a células espumosa por medio de los receptores *scavenger*, sin modulación alguna. Esto provoca la fibrosis e hiperplasia de las CML por remodelación de la placa. La erosión superficial de la misma placa con pérdida del endotelio es responsable en conjunto con el factor tisular de la trombosis, desencadenando la vía extrínseca de la coagulación. Al formarse un trombo intraluminal y la proliferación de las células endoteliales que reparan el endotelio dañado pueden producir un accidente vascular agudo si ocupa toda la luz vascular (Bayod, 2013).

Por otro lado, la HTA está presente al momento del diagnóstico de DM2 en la mayoría de los casos (Molina, et al, 2012). Resultando como un predictor de riesgo

cardiovascular al reflejar la rigidez de la pared arterial relacionada con placas de ateroma (Molina, et al., 2012).

Durante años se han propuesto factores de riesgo para poder predecir y prevenir los eventos cardiovasculares como principal complicación de los pacientes con DM2. Sin embargo, han demostrado un beneficio limitado por lo cual se propone esta nueva clasificación de factores de riesgo cardiovascular, para complementar la información adquirida a partir de aplicar el monitoreo de factores de riesgo clásico a la población diabética (Bayod, et al., 2013). Este hecho es relevante pues no todos los nuevos factores de riesgo funcionan como biomarcadores. Sin embargo, ninguno de ellos cumple en su totalidad las características necesarias como su especificidad. No obstante, se reconoce la asociación existente entre el riesgo cardiovascular, su rol en la fisiopatología de la arteriosclerosis. Por ello se puede proponer su utilización como pronosticadores basando este conocimiento en la proteómica. La naturaleza compleja del proceso aterotrombótico exige el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan la determinación de nuevos mediadores involucrados en la enfermedad. Empleando la genómica y la proteómica como herramientas clave para la identificación de genes y proteínas que confieran una mayor predisposición a los eventos cardiovasculares. Teniendo en cuenta el definir cuestiones clínicas concretas para la obtención de biomarcadores específicos de la enfermedad (Martín-Ventura, 2009).

Las ventajas que presentan estos factores de riesgo es que la muestra a partir de la cual se determinan es de fácil obtención, siendo suero, plasma u orina. Además de no presentar diferencias en su concentración a lo largo del día, en contraste con la medición de Tensión Arterial, la cual obedece un ciclo circadiano. La determinación de estos factores de riesgo causales, condicionales, y predisponentes son sensibles, sólidos y no invasivos. Sin embargo, los factores de riesgo emergentes si representan un mayor costo económico al ser poco frecuente su realización. Sin embargo, si se realizan mayor cantidad de ensayos pre-clínicos y clínicos, disminuirá su costo al aumentar la demanda.

En cuanto a todos los factores de riesgo se han reportado con las siguientes alteraciones en el paciente con riesgo cardiovascular, los cuales también se presentan

en la población diabética por la predisposición que supone su fisiopatología y su estilo de vida. En la tabla 13 se muestra comportamiento de los FRCV de la nueva clasificación propuesta.

Tipo	FRCV	Patrón	E	S	P	Só	Es	NI	R
Causales	HTA	✓							
	Dislipidemia	Triada	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Tabaquismo	✓							
	Alcoholismo	✓							
Condicionales	Triacilglicéridos	↑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	LDL pequeñas y densas	↑	✓	X	✓	X	✓	✓	✓
	Homocisteína	↑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Lp (a)	↑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	PCR	↑	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Control glucémico	No Inicial HbA _{1c}	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Predisponentes	Sedentarismo	✓							
	IMC	↑							
	ICC	↑							
	Antecedentes familiares	✓							
	Características étnicas	Hispanos, PVD							
	IRC	✓							
	Factores psicosociales								
	Edad	↑							
	Dieta	SAT y HC							
	SAOS	✓							
	Género	H y M post							
Emergentes	PCRus	↑ ó N	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	IL-6	↑	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Moléculas de adhesión endotelial	↑	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Ligando soluble CD40	↑	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Apo AI y B	↓ y ↑	✓	X	✓	X	✓	✓	✓
	LDL oxidadas	↑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	LP-PLA2	↑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Microalbuminuria	↑	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Lp's remanentes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Polimorfismos genéticos	Asociados a insulina							
	Metaloproteínas	↑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Adiponectina	↓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓

Imagen de elaboración propia. Datos obtenidos en Martin Ventura, 2009; Molina, et al., 2012. Se reporta el comportamiento y las características como biomarcador ideal (únicamente aquellos FRCV que son considerados como biomarcadores). En azul están canceladas las características.
 ✓: presente, X: ausente, ↓: disminución y ↑: aumento, HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada, PVD: países en vías de desarrollo, H: Hombre, M post: Mujer postmenopáusica, N: Normal, E: Específico, S: Sensible, P: Predictivo, So: Sólido, Es: Estable, NI: No invasivo, R: Relevancia preclínica y clínica

8. CONCLUSIONES

Los pacientes con DM2, entendiéndose como aquel síndrome frecuentemente asintomático del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas a causa de la resistencia a la insulina y en presencia consecuente de hiperglucemia, presentan dislipidemia aterogénica, es decir, presencia de LDL pequeñas y densas, triacilglicéridos elevados y cHDL sérico disminuido. Por sí mismo el patrón de la dislipidemia diabética constituye un factor de riesgo cardiovascular, siendo la complicación macrovascular la más frecuente en esta población y por ello debe dejar de infravalorarse la arteriosclerosis subclínica. Además de una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos y no clásicos, ante su aplicación en la prevención secundaria sin éxito en la disminución de la morbimortalidad de la ECV, por ello se propone la siguiente clasificación para su integración en el monitoreo del paciente diabético en base a sus características: causales, condicionales, predisponentes y emergentes, aportando con ello ventajas económicas y clínicas, evitando complicaciones a 10 años. Por otra parte, esta clasificación nos ayuda a comprender mejor la implicación de estas biomoléculas y factores de riesgo en la patofisiología de las ECV en comorbilidad a DM2.

9. REFERENCIAS

- Acosta, A., Escalona, M., Maiz, A., Pollack, F., y Leighton, F. (2002). Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Revista médica de Chile*, 130(11), 1227-1231. doi: 10.4067/S0034-98872002001100004.
- Agudelo-Botero, M., y Dávila-Cervantes, C. A. (2015). Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gac Sant.* 29(3), 172-177. doi: 10.1016/j.gaceta.2015.01.015.
- Ai, M., Otokozawa, S., Asztalos, B. F., White, C. C., Cupples, L. A., Nakajima, K., Lamon-Fava, S., Wilson; W. P., Matsuzawa, Y., y Schaefer, E. J. (2011). Adiponectin: An independent risk factor for coronary heart disease in men in the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*. 217(2011), 543-548. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.035.
- American Association for Clinical Chemistry AACC. (2015). Péptido C. Recuperado el 19 de Noviembre de 2015 de www.labtestonline.es/tests/c-peptide.html?tab=7
- Antuna-Puente, B., Faraj, M., Karelis, A. D., Garel, D., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., y Bastard, J. P. (2008). HOMA or QUICKI: Is it useful to test the reproducibility of formulas? *Diabetes & Metabolism*, 34(2008), 294-296. doi: 10.1016/diabet.2008.02.001.
- Alonso-Rodríguez, D., Moreno-Téllez, E., Alarcón-Martínez, L., y Pedroso-Filiberto, E. (2011). Proteína C reactiva como marcador de inflamación en hipertensión arterial aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 49(3), 345-347. Recuperado de www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im113u.pdf.
- Amezcu-Guerra, L., Springall, R., y Bojalil, R. (2007). Proteína C reactiva: cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Archivos de Cardiología de México*, 77(1), 58-66. Recuperado de www.scielo.org.mx/pdf/acm/v77n1/v77n1a9.pdf.

Arrieta, F., Pardo, J. L., Maldonado, G. F., Obaya, J. C., Matute, P., Petrecca, R., Alonso, N., Sarabia, E., Sánchez-Margalet, V., Alemán, J. J., Navarro, J., Becerra A., Durán, S., Aguilar, M., y Escobar-Jímenez, F. (2015). Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). *Clin Invest Arterioscl*, 27(4), 181-192. doi: 10.1016/j.arteri-2014.12.003.

Silva, M. I., Lemos, C. C., Torres, M. R., y Bregman, R. (2014). Waist- to Height ratio: An accurate anthropometric index of abdominal aiposity and a predictor of high HOMA-IR values in nondialysed chronic Kidney disease patients. *Nutrition*, 30(3), 279-285. doi: 10.1016/j.nut.2013.08.004.

Bayod, C, Villarroel, M. T., Pérez, J. B., y Puzo, J. (2013). Arteriosclerosis: Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine*, 11(40), 2383-2395. doi: 10.1016/S03 045412(1 3)70635-8.

Bustos, P., Amigo, H., Arteaga, A., Acosta, A. M., y Rona, R. J. (2003). Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev Méd de Chile*, 131(1), 973-980. doi: 10.4067/S004-98872003000900002.

Chahil, T., y Ginsberg, H. (2006). La dislipidemia diabética. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 35(3), 491-510. doi: 10.1016/j.ecl.2006.06.002.

Comisión Nacional de Bioética. (2012). Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Hospitalarios de Bioética. *Secretaría de Salud*, 60. Recuperado de www.combioetica-mexico.salud.gob.mx

Anchuelo, A. C., Pinto R. C., y Ríos, M. S. (2004). Diabetes mellitus. Conceptos, clasificación y mecanismos etiopatogénicos. *Medicine*, 9(16): 963-970. Recuperado de www.doyma.es el 20/12/2007.

Codoceo, V. (2013). Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y Alteración en la tolerancia a la glucosa. *Rev. Med. Clin. Condes*, 24(3) 322-431. Recuperado de www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/3%20mayo/M-%C2%AE dica_mayo_2013.pdf.

Costa, T. (2005). Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Hospital Del Mar-Esperanza, 1-21. Recuperado de [www.aibarra.org/apuntes/Fisiologia/Sistema %20Nervioso%20Autonomo.pdf](http://www.aibarra.org/apuntes/Fisiologia/Sistema%20Nervioso%20Autonomo.pdf).

Eeg-Olofsson, K., Gudbjomsdottir, S., Eliasson, B., Zethelius, B., y Cederholm, J. (2014). The triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio and cardiovascular disease risk in obese patients with type 2 diabetes an observational study from the Swedish National diabetes Register (NDR). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 106(2014), 136-144. doi: 10.1016/j.diabetes.2014.07.010.

Fernández, A. A., Cosmea, A. A., Alonso, I. B., Gonzalez, L. D., y Perez, L.R. (2012). Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad <70 mg/dL en la enfermedad renal crónica ¿Ficción o realidad? *Clin Invest Arterioscl*, 24(6): 284-288. doi: 10.1016/j.arteri.2012.09.006.

Hernández, S. F., Morales, H. R., Villalpando, S., Noverón, N. R., y Ávila, M. H. (2012). Evidencia para la política pública en salud. Diabetes en adultos: urgente mejorar la atención y el control. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*. 2-5. Recuperado de www.ensanut.insp.mx

Foro Dislipidemia Aterogénica. (2013). Consenso multidisciplinar sobre la dislipidemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscl*, 25(2), 83-91. doi:10.1016/j.arteri.2013.03.001.

García-Iglesias, A., Lozano-Alonso, J. E., Álamo-Sanz, R., y Vega-Alonso, T. (2016). Factors associated with control of hypertension in the cohort from the study of Cardiovascular Disease Risk in Castilla y León (RECCyL). *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 33(2), 77-81. doi: 10.1016/j.hipert.2014.10.002.

García-Pinilla, J., y Galván, T. E. (2011). Homocisteína y cardiopatía: ¿marcador pronóstico o diana terapéutica? *Cardiocre*, 46(1), 36-38. doi:10.1016/j.carcor.2010.04.005

Gómez, F., y Aguilar, C. (2005). Diabetes. Actualidades terapéuticas. Sistema de Actualización Médica. *México y Mercadotecnia*. Tomo I y II. México. 1-112p.

Gonzalez, J. P., y García, R. J. (2013). Dislipidemias: controversias del riesgo residual. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 11(2), 59-66. Recuperado de www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169031102013000200002&lng=es&tlng=es.

Guelho, D., Paiva, I., y Carvalheiro, M. (2013). Diabetes mellitus-um <<continuum>> fisiopatológico. *Rev Por Endocrinol Metab*, 8(1): 44-49. doi: 10.1016/j.rpedm.2013.05.002.

Hernández, M., y Gutiérrez, J. P. (2012). Evidencia para la política pública en salud. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*. 1-4. Recuperado de www.ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/DiabetesMellitus.pdf

Hernández-Ávila, M., Gutierrez, J. P., y Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública Méx*, 55(2), s129-s136. Recuperado de www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800009&lng=es&tlng=es.

International Diabetes Federation (2011). *IDF Diabetes Atlas*. 5. 1-134. Recuperado de www.idf.org/sites/default/files/EN_5E_Atlas_Full_0.pdf.

International Diabetes Federation (2013). *IDF Diabetes Atlas*. 6. 1-160. Recuperado de www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.

Iglesias, R., Bartell, L., Artola S., y Serrano, R. (2014). Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes práctica. Actualización y habilidades en Atención Primaria, Suplemento Extraordinario (2)*, 1-24. Recuperado de ww.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/ADA.2014.esp.pdf

Jaiswal, M., Schinske, A., y Pop-Busui, R. (2014). Lipids and lipid management in diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(3), 325-338. doi:10.1016/j.beem.2013.12.001

Julve, J., Errico, T. L., Chen, X., Santos, D., Freixa, J., Porcel, I., Cubero, E., Escolá-Gil, J. C., y Blanco-Vaca, F. (2013). Alteraciones en el contenido proteico y disfunción de la lipoproteínas de alta densidad en ratones hiperhomocisteinémicos. *Clin Invest Arterioscl*, 25(4), 164-173.

Koga, M., Hirata, T., Kasayama, S., Ishizaka, Y., y Yamakado, M. (2015). Body mass index negatively regulates glycated albumin through insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clínica chimica Acta*, 438(2015),19-28.

López-Jaramillo, P., Cohen, D., Gómez-Arbeláex, D., Velandia, C., Sotomaya-Rubio, A., Rincón-Romero, K., y López-López, J. (2011). Papel de las adaptaciones epigenéticas en el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población latinoamericana. *Rev Fac Med*, 19(1), 93-99. Recuperado de www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562011000100010&lng=en&tlng=es.

Mahler, R. J., y Adler, M. L. (1999). Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(4), 1165-1171. doi: 10.1210/jcem.84.4.5612.

Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L. M., Tuñón, J., Muñoz-García, B., Madrigal-Matute, J., Moreno, J. A., Vega, M., y Egido, J. (2009). Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol*, 62(6), 677-678. doi: 10.1016 / S0300-8932 (09) 71335-1.

Martínez, M. L., Martín, S., Garzón, S., y Hernández, A. (2012). Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Enfermedades endocrinológicas y metabólicas. DMII. *Medicine*, 11(19), 1125-1129. doi: 10.1016/S0304-5412(12)70438-9.

Mayta, J. C., Morales, A. M., Cárdenas, A. D., Magollón, J. A., Armas, V., Neyra, L., y Ruíz, C. (2015). Determinación de riesgo cardiovascular y edad vascular según el score de Framingham en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Horiz Med*, 15(2), 27-34. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v15n2/a05v15n2.pdf>

Medina-Verastegui, L. A., Camacho-Sánchez, J. E., y Ixehuatl-Tello, O. (2014). Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Int Méx*, 30(1), 270-275. Recuperado de www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim2014/mim143f.pdf.

Miguel, M., Luque, A., Carvajal, A., Juan-Babot, J., Ángels, M., Iborra, E., Slevin, M., Rubio, F., Badimón, L., y Krupimski, J. (2008). Expresión de la proteína C reactiva en placas ateroscleróticas de carótida. *Clin Invest Arterioscl*, 20(3), 95-101. doi: 10.1016/S0214-9168(08)72592-0.

Molina, E, Monedero, J. , y División, J. (2012). Complicaciones macrovasculares del paciente diabético. *Medicine, Actualización Enfermedades Endocrinológicas y metabólicas*, 11(17), 1011-1020. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2004/ers041d.pdf>

NORMA Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998. Para el manejo integral de la obesidad.

NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.

NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.

NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.

Millán, J., Pedro-Botet, J., Pinto, X., Residual Risk Reduction Initiative (R3i) y Grupo de Trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica. (2014). Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Invest Arterioscl*, 26(6), 287-292. doi: 10.1016/j.arteri.2014.09.004.

Ochoa, C. (2008). Type 2 diabetes mellitus, obesity and cardiovascular disease. *Cardiometabolic risk importance, early diagnostic opportunity and prevention of same*. First part. 9(1).

Organización Mundial de la Salud. Consultada el 18 de Noviembre de 2014 en www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/.

Paniagua, J. A., Romero, M. I., Sanchez M. E., Valverde-Esteba, A., Ruano, J., Fuentes, F., y Pérez-Jímenez, F. (2008). Efecto de 3 modelos de dieta en la respuesta de glucosa e insulina, perfil lipídico y función endotelial en individuos con resistencia a la insulina. *Clin Invest Arterioscl*, 20(2): 55-63.

Páramo, J. A., Orbe, J., Beloqui, O., Colina, I., Benito, A., Rodríguez, J. A., y Díez, J. (2008). Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin*, 131(10), 361-365. Recopilado de www.apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_t_articulo=13126139&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=8&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v131n10a13126139pdf001.pdf

Pedro-Botet, J., Benaiges, D., y Pedragosa, Á., (2012). Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl*, 24(6), 299-305. doi: 10.1016/j.arteri.2012.09.005

Penagos, S., Salazar L., y Vera, F. (2013). Capítulo XD. Control de signos vitales. *Fundación Cardioinfantil*. 245p.

Poretzky, L. (2010). Principles of Diabetes Mellitus. *Springer*. 2. 260.

Ramírez-Villada, J. F., Chaparro-Obando, D., León-Ariza, H. H. y Salazar-Pachón, J. (2015). Efecto del ejercicio físico para el control de los factores de riesgo cardiovascular modificables del adulto mayor. Revisión sistemática. Efecto del ejercicio. *Rehabilitación*, 49(4), 240-251. doi: 10.1016/j.rh.2015.07.004

Rosado, E., L., Monteiro, J. B., Chaia, V., y do Lago, M. F. (2006). Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutr Hosp*, 21(6), 686-693. Recuperado de www.scielo.isci.ii.es/pdf/nh/v21n6/original8.pdf.

Sánchez, G. (2007). Historia de la diabetes. Historia de la Medicina. *Gaceta Médica Boliviana*, 30(2), 74-78. Recuperado de www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016.

Seguí, M. (2014). Aspectos epidemiológicos relevantes del tratamiento de Diabetes tipo 2. Actualización de tratamiento de la hiperglucemia en la Diabetes tipo 2. *Semergen*, 40(2), 1-8. doi:10.1016/S1138-3593(14)74384-9.

Seino, Y., Nanjo, K., Tajima, N., Kadowaki, T., Kashiwagi, A., Araki E., Ito, C., Inagak, N., Iwamoto, Y., Kasuga, M., Hanafusa, T., Haneda, M., y Ueki, K. (2010). Special Report. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic Criteria of the Diabetes Mellitus, *Journal of Diabetes Investigation*, 1(5), 212-228.

Shaw, J. E., Punjabi, N. M., Wilding, J. P., Aberti, K. G. M. M., y Zimmet, P. Z. (2008). Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Report. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 81(2008), 2-12. doi: 10.1016/j.diabres.2008.04.025.

Sung, K., Reaven, G., y Kim, S. (2014). Ability of the plasma concentration ratio of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol to identify increased cardio-metabolic risk in an east Asian population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 105(1): 96-101. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.021.

Park, S. K., Chun, H., Ryoo, J. H., Lee, S. W., Cuña, K. W., Cho, C. Y., Ryeol, D. R., Ko, S. T., Kim, E., Parque, S. J., Parque, J. M., Hong, S. J., y Hong, H. P. (2015). A cohort study of incident microalbuminuria in relation to HOMA: IR in Korean men. *Clínica Chimica Acta*, 446(2015), 111-116. doi:10.1016/j.cca.2015.03.043

Terries- Speziales, A. M. (2002). Confiabilidad y aplicabilidad de los nuevos criterios internacionales para el diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 49(4): 212-220. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2002/pt024d.pdf>.

Torres, M. D., Tormo, M. A., Campillo, C., Carmona, M. I., Torres, M., Reymundo, M., García, P., y Campillo, J. E. (2008). Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la Resistencia a la insulina y la concentración plasmática de adipocitocinas. *Rev Esp Cardiol*, 61(9), 923-929. doi: 10.1157/13125513.

Villegas, J., Villegas, O., y Villegas, V. (2012). Semiología de los signos vitales: Una mirada novedosa a un problema vigente. 221 Revisión de tema. *Arch Med*, 12(2): 221-240. Recuperado de www.redalyc.org/pdf/2738/273825390009.pdf.

Vega-Alonso, Lozano-Alonso, Álamo-Sanz, Lleras-Muñoz, y participantes del Estudio del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León. (2008). Prevalence of hypertension in the population of Castile-Leon. *Gac Sanit*, 22(4), 330-336. doi: 10.1157/13125354.