



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

**GROSOR DE LA INTÍMA MEDIA DE LA CARÓTIDA, ÍNDICE TOBILLO BRAZO Y
MARCADORES DE INFLAMACION EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DE
INICIO TEMPRANO**

Tesis que presenta:

MC. Alicia Contreras Rodríguez

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS POR EXAMEN

Tutor:

Dra. Rita Angélica Gómez Díaz

**Unidad de Investigación en Epidemiología
Hospital de Especialidades, UMAE CMN Siglo XXI.**

Ciudad Universitaria, Cd. Méx.

Junio del 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	39
MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	46
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	60
RESULTADOS.....	61
DISCUSIÓN.....	70
CONCLUSIONES.....	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXO 1.....	94
ANEXO 2.....	97

RESUMEN

GROSOR INTIMA-MEDIA DE LA CAROTIDA, INDICE TOBILLO-BRAZO Y MARCADORES DE INFLAMACION EN LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO.

Antecedentes: La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con DT2 (Diabetes tipo 2). Además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se han propuestos otros factores relacionados a la inflamación en este grupo de pacientes. Los pacientes con DT2 de inicio temprano (diagnóstico antes de los 40 años) presentan una evolución más agresiva que los pacientes con DT2 de inicio tardío. El ultrasonido vascular es un método de relativo bajo costo, útil en la detección de ECV temprana a través de la medición del grosor intima-media de la carótida (IMT-c) y el índice tobillo-brazo (ABI) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovascular. E identificar en este grupo de pacientes sus características metabólicas e inflamatorias que identifiquen sus factores de riesgo.

Objetivo: Medir la magnitud de la asociación entre el IMTc y el ABI con los marcadores del proceso inflamatorio, características metabólicas entre los pacientes con DT2 de inicio temprano y los de inicio tardío.

Material y Métodos: Diseño: Transversal analítico. Se estudiaron 78 pacientes con diagnóstico de DT2 de inicio temprano, 40 pacientes con diagnóstico de DT2 de inicio tardío con un grupo control de 125 pacientes que proporcionaron información sobre el punto de corte normal para el IMTc y marcadores de inflamación en nuestra población. Se realizaron medidas antropométricas, parámetros bioquímicos y ultrasonido vascular Doppler usando procedimientos estandarizados. El grosor intima-media de la carótida y el ITB fueron comparados con las otras variables.

Resultados: No se observó diferencia significativa entre la edad, índice de masa corporal, presión arterial entre casos y controles. La edad media del diagnóstico fue de 7.4 ± 5.3 años y la media en su tiempo de evolución fue de 7.4 ± 5.3 años. La media de HbA1c fue de $8.5 \pm 2.6\%$ vs $5.6 \pm 0.5\%$ comparada con los pacientes con DT2 de inicio tardío. Se observó un incremento significativo del IMTc en los pacientes con DT2 de inicio temprano (0.090 ± 0.034 mm vs 0.057 ± 0.017 mm ($p < 0.001$)). El percentil de distribución del IMTc en pacientes con DT2 de inicio temprano fue de 0.085 mm en comparación con DT2 de inicio tardío con 0.075 mm, ambos superiores al grupo control con 0.060mm con $p < 0.001$). En contraste el ITB fue mayor en el grupo con DT2 en comparación al grupo control (1.18 ± 0.10 vs 1.06 ± 0.12 , $p < 0.001$). Pero sin diferencia entre los pacientes con DT2 de inicio temprano y tardío. En el análisis de regresión lineal múltiple y de regresión, el IMTc fue asociado con las cifras de TA sistólica con una (Beta=2.85, $p=0.034$) y HbA1c (Beta=5.96, $p < 0.001$) y al tiempo de evolución (Beta=4.67, $p < 0.001$).

Conclusiones. En los pacientes con DT2 de inicio temprano presentan un IMT-c más alto y un menor ITB comparado con los pacientes de DT2 de inicio tardío y de sus controles. Estos datos confirman que la aterosclerosis es mayor en los pacientes con DT2 de inicio temprano.

ANTECEDENTES

La diabetes es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva de las consecuencias del desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. El aumento en la incidencia y prevalencia de la diabetes a nivel mundial plantea un grave problema de salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el número de personas con diabetes en el mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030.¹ El país latinoamericano con mayor incremento en la prevalencia es México con un 7.7% y se estima que 11.7 millones presentaran diabetes tipo 2 (DT2) en 2025.² Este aumento se está dando de manera paralela al incremento de la edad poblacional y a la incidencia de la obesidad e inactividad física.³

En un seguimiento de 3.2 años en sujetos con diagnóstico de intolerancia a la glucosa demostró que la falta de intervención en estos 2 factores incrementa la incidencia acumulada de DT2 en un 11% (IC 95% 6-15).⁴

Aunque la mayor parte del aumento en la prevalencia de la DT2 se ha observado en la población de mediana edad y ancianos, cada día se tiene evidencia más sólida en el aumento de casos de diabetes tipo 2 en sujetos más jóvenes. EE.UU. ha informado casos de diagnóstico de DT2 de inicio temprano en un 8% de los niños, pero están todavía agrupados en ciertos grupos étnicos, como los indios PIMA, hispanos y asiáticos.⁵ En Japón la prevalencia de la DT2 entre jóvenes escolares de educación secundaria se ha duplicado entre 1991 a 1995, y ahora supera a la diabetes tipo 1.⁶

La disminución en la edad de aparición de la DT2 al parecer está relacionada con el aumento de la obesidad en jóvenes, incluidos los niños y adolescentes. Esto se apoya en la relación inversa entre el aumento de un 70% de la obesidad en adultos de 18-29 años y el inicio de la DT2 en un 70% entre los 30 y 39 años.⁷ En los Estados Unidos de América (EUA), la tasa de hospitalización por diabetes aumentó en aproximadamente un 40% entre 1993 y 2004. Esto es paralelo al aumento del 63% en el ingreso de los pacientes por obesidad en el mismo periodo.⁸

En los países subdesarrollados también se ha observado esta disminución en los últimos años considerándose como diabetes de inicio temprano alrededor de los 45 años y asociados también a costumbres principalmente alimentarias.⁸⁻⁹

En México la Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000) informó una prevalencia de DT2 del 7.5%, representa más de 3.6 millones de adultos, afectando principalmente a uno de cada cuatro individuos mayores de 60 años.¹⁰

Esta prevalencia tenía una relación directa con la edad; encontrando notables diferencias en las prevalencias al comparar a la población por estratos, desde 2.3% antes de los 40 años hasta el 21.2% después de los 60 años.¹⁰

Aunque la prevalencia de DT2 de aparición temprana (diagnosticada antes de 40 años) es relativamente baja en este grupo de edad, la existencia de estos casos es una prueba de la susceptibilidad de la población, ya que su presentación temprana se observa de modo preferencial en las poblaciones con las más altas prevalencias de la enfermedad. La baja prevalencia en adultos jóvenes ha subestimado la importancia de la diabetes de aparición temprana, pero al observar las cifras absolutas, el número de individuos afectados es similar al del grupo con la mayor prevalencia (mayores de 60 años) debido a que la población mexicana se compone en su mayoría de adultos menores de 40 años.¹¹

En los últimos años Aguilar-Salinas y cols., encontraron una prevalencia de DT2 en individuos menores de 40 años de 13% en comparación con 15.2% en individuos mayores de 70 años. La edad media de diagnóstico fue de 48 ± 12.5 años.¹¹

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006) confirma el incremento de la prevalencia a un 21.5% en menores de 40 años y su asociación con obesidad, hipertrigliceridemia y un perfil clínico del síndrome metabólico.¹²

Estos datos sugieren que la aparición de la DT2 en forma temprana será cada vez más común y puede reflejar las tendencias futuras de las hospitalizaciones por diabetes y el correspondiente crecimiento en los gastos sanitarios asociados.¹²

DIABETES TIPO 2

La DT2 es un trastorno metabólico complejo, de patogenia multifactorial y poligénica que se caracteriza por hiperglucemia, a consecuencia de dos procesos, la presencia de resistencia a la insulina (RI) en el tejido muscular, adiposo o hígado y un déficit relativo en la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Dando lugar a una enfermedad crónica de tipo microvascular, neuropática y macrovascular.¹³

Aunque se sabe que no todos los sujetos con RI desarrollan diabetes, la RI es el factor predictivo más seguro en su desarrollo. La mayoría de estos pacientes presentan obesidad e inactividad física, asociadas a una susceptibilidad genética y al efecto de la edad.¹⁴

Se conoce que la hiperglucemia crónica y los ácidos grasos libres aumentan la RI. La progresión desde la tolerancia normal hasta la diabetes franca es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula β . Un hecho interesante es que en el momento del diagnóstico de la DT2 se ha perdido hasta un 50% de la función de dichas células.^{15,16}

La RI, la hiperinsulinemia e indirectamente la hiperglucemia, producen una serie de alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas, en la función del endotelio vascular y en la expresión genética de proteínas que conducen al desarrollo precoz, difuso y agresivo de la enfermedad aterosclerótica.^{16,17}

Numerosos estudios prospectivos demuestran que la RI y la hiperinsulinemia, aparecen muchos años antes de la hiperglucemia. La primera alteración es la hiperinsulinemia, en gran parte asintomática. Más adelante, se produce un incremento de los triglicéridos (TG), que va seguido del aumento de la glucemia a las 2 horas (postprandial), y finalmente, en ayunas. Durante este intervalo asintomático, la presión arterial (TA) y los TG aumentan mientras el HDL-C disminuye.¹⁸

La aterogénesis empieza durante este período como consecuencia de la expresión de múltiples factores de riesgo metabólicos y evoluciona lentamente. En este aspecto, la cuenta atrás para los diabéticos empieza mucho antes de que aparezca la diabetes clínica.^{19,20}

Existen cuatro clases clínicas de diabetes, siendo la DT2 la más frecuente y representa el 90- 95% de los casos.

El diagnóstico se establece al tener uno de los criterios emitidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que son:

1. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. Ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica al menos 8 horas, ó
2. Síntomas de hiperglucemia y una glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl. Casual es cualquier momento del día, independiente de los alimentos. Los síntomas clásicos de hiperglucemia son: poliuria, polidipsia y pérdida de peso corporal inexplicable. ó
3. Glucosa plasmática a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa oral ≥ 200 mg/dl.
4. Los criterios 2 y 3 deben confirmarse mediante la repetición de las pruebas en un día distinto.²¹

Barret al en un estudio prospectivo de una cohorte de 10, 428 pacientes donde se siguieron durante una media de 5.2 años demostraron tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales que la mortalidad era mayor entre los pacientes con cualquier tipo de alteración metabólica de la glucosa que en individuos sanos.²²

Las complicaciones microvasculares se inician con la presencia de hiperglucemia, mientras que las macrovasculares se presentan durante el estado de prediabetes.

Los problemas cardiovasculares en la población diabética son de 2 a 3 veces más frecuentes respecto de la población no diabética.²³

El desarrollo de complicaciones cardiovasculares se observa en promedio en 5 a 10 años de la fecha de diagnóstico incrementando su riesgo de mortalidad y evidenciando la importancia del tiempo de evolución de los pacientes con DT2 y la manifestación clínica de la enfermedad coronaria.²⁴

Es lógico suponer que a mayor tiempo de evolución de la DT2 corresponderá mayor riesgo cardiovascular.

Haffner et al, sugieren que el riesgo cardiovascular de los paciente con DT2 es similar a los pacientes no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio, estableciendo que la DT2 es un riesgo equivalente al de la enfermedad coronaria ($\geq 2\%$ anual).²⁵ De hecho, la American Heart Association (AHA) y la **European Society of Cardiology** (ESC) consideran a la DT2 como un equivalente de enfermedad coronaria y han recomendado estrategias y objetivos similares a los de la prevención secundaria.

No obstante, a pesar de este consenso hay cierta controversia sobre el riesgo cardiovascular de la DT2.

Varios estudios posteriores han objetado esta información al mencionar que los riesgos de mortalidad relativa pueden variar considerablemente con la etnicidad y que estos resultados en Finlandia no podían generalizarse a otras poblaciones. Evans atribuye como principal debilidad al estudio de Haffner la carencia para detectar las diferencias entre los dos grupos concluyendo que los pacientes con DT2 presentaban un riesgo más bajo de complicaciones cardiovasculares comparado con los pacientes con cardiopatía coronaria establecida.²⁶

Desde estas publicaciones, han surgido más trabajos que respaldan una u otra conclusión.

DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO

La DT2 era considerada hasta hace poco tiempo una enfermedad propia del adulto (≥ 60 años). Si bien es cierto que continúa siendo prevalente en este grupo etario, existe evidencia de su aparición con mayor frecuencia en sujetos de menor edad (≤ 40 años) que incluye actualmente a los adolescentes y niños. Tienen una estrecha asociación con el aumento en la prevalencia de la obesidad.^{8,11}

Su diagnóstico se lleva a cabo como en la DT2 de inicio tardío cumpliendo con los mismos criterios de la ADA.

La etiología de la DT2 es multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales, resultando de la combinación de un aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos

periféricos asociados al incremento del tejido adiposo visceral y a una disfunción progresiva de las células β con cambios cualitativos y cuantitativos de la secreción de insulina, así como de glucagón por parte de las células α .

Al inicio el desconocimiento sobre la DT2 de inicio temprano propicio que se confundiera con presentaciones tardías de diabetes tipo1 o diabetes tipo “MODY” (Maturity-Onset Diabetes of the Young) responsables de un tipo especial de DT2 de inicio temprano.²⁶ Estudios posteriores mostraron que la participación de la DT2 tipo “MODY” en la etiología de la DT2 de inicio temprano en México era del 3%.²⁷

Hace poco la comprensión de los procesos fisiopatológicos de la DT2 se habían derivado en su mayoría de estudios sobre poblaciones de aparición más tardía.

En los últimos tres años se han logrado avances significativos en la comprensión de la fisiopatología de la DT2 de inicio temprano. Gungor y cols reportan que los sujetos con DT2 de inicio temprano, presentaban insuficiencia funcional en las células- β en forma más severa que la observada en la diabetes de inicio posterior, resistencia a la insulina, aumento de la producción de glucosa hepática y reducción de los niveles de adiponectina.^{15,16} La observación más desconcertante fue la severa afectación en la secreción de insulina (~ 50-75%) y la reducida sensibilidad de la insulina (~ 50%) a pesar de la corta duración de la diabetes.¹⁶

La observación de otro estudio sugiere que la disminución de la función de las células β puede ser más rápida (15% por año) en comparación con los sujetos de inicio más tardío (6% por año).^{15,16}

El Bogalusa Heart Study fue uno de los primeros que demostró una asociación independiente entre el consumo de refrescos azucarados y diversos trastornos de la glucosa en niños, adolescentes y adultos jóvenes que se ha confirmado en otros estudios.²⁸

Esta teoría se ha implicado en el desarrollo de DT2 de inicio temprano donde existe un alto índice de consumo de refrescos altos en edulcorantes, como el jarabe de maíz alto en fructuosa, que condiciona aumento de peso, resistencia a la insulina con disminución en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un aumento en los niveles de triglicéridos.²⁹

Este contenido alto fructuosa es una fuente final de productos avanzados de glicosilación que favorecen la resistencia a la insulina y el proceso inflamatorio.²⁹

Se ha observado en estos pacientes que los estilos de vida tienen un papel predominante, presentan un mayor consumo de alcohol y tabaquismo (≥ 10 cigarros al día) con un mayor sobrepeso y obesidad en comparación con los pacientes de 40 a 69 años.³⁰

Otros estudios han demostrado asociación entre DT2 de inicio temprano e hipertensión (80%), obesidad mórbida (24%) y dislipidemia (82%) que incrementan prevalencia y extensión de aterosclerosis.³¹

Independientemente del tiempo de evolución, aún en tiempos cortos (1.5 años) la prevalencia de factores de riesgo es mayor en este grupo de pacientes. La adiposidad y la glucemia son independientes e interdependientes. Por lo que la aparición temprana de la DT2 probablemente aumente la incidencia de complicaciones para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en etapas más tempranas.³²

Song et al. En el Reino Unido determinó la magnitud de complicaciones de la DT2 de inicio temprano comparado con la de inicio tardío ajustado a los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y al tiempo de evolución en menores de 10 años de evolución, 10 a 20 años y más de 20 años concluyendo que los pacientes con DT2 de inicio temprano experimentaban tasas más altas de complicaciones (enfermedades cardiovasculares: 37.2%, retinopatía: 59.3% y la neuropatía: 53.1%). La de complicaciones aumento en relación con el tiempo de evolución de la DT2, pero la tasa de incremento fue mayor en la cohorte de inicio temprano.³³

La información, aunque creciente todavía no ha sido suficiente para generar pautas que apoyen un enfoque más agresivo de manejo de estos pacientes sobre la gestión de riesgo cardiovascular en esta población.

Factores de Riesgo y Diabetes

Es bien conocido que los diabéticos tienen una alta incidencia de enfermedad aterosclerosa y más del 50% de los adultos diabéticos tienen aterosclerosis coronaria significativa.

La diabetes se socia a otras alteraciones metabólicas y no metabólicas que tienen como nexo patológico común acelerar el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Estos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), de modo independiente, y sumatorio incrementa la probabilidad de desarrollar aterosclerosis. Se clasifican en no modificables, como la edad, el sexo y la herencia y otros factores modificables que pueden ser prevenidos modificando los hábitos higiénicos-dietéticos o bien controlados con tratamiento médico.

Dentro de los más relacionados a la diabetes encontramos a la dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad y tabaquismo. Actualmente, se están investigando otros como la lipoproteína (a), la homocisteína, la proteína C reactiva (PCR-hs), fibrinógeno, adipocinas, y el antígeno tPA, entre otros.

La prevalencia de estos factores de riesgo en la DT2 se ha relacionado al fenómeno de resistencia a la insulina³⁴

En la DT2 de inicio temprano esta prevalencia es aún más alta (80-93%) y el 34.8% de ellos no reciben manejo.

Hiperglucemia

Es la principal anormalidad metabólica de la diabetes y un factor de riesgo que se asocia principalmente a enfermedad microvascular pero también a enfermedad vascular aterosclerótica, por distintos mecanismos entre los que figuran la glucosilación de lipoproteínas de la pared arterial, glucosilación de lipoproteínas plasmáticas, acumulación en los tejidos de los denominados productos terminales de la glucosilación, incremento de los procesos oxidativos de la pared arterial y alteraciones de la trombogénesis y de la función endotelial.³⁵

La hiperglucemia conduce a las complicaciones de la DT2 y se conoce por numerosos estudios que una concentración de glucosa en plasma \geq de 200mg/dl (\geq 11.1 mmol) en el periodo postprandial se asocia a la aparición de retinopatía diabética unida a disfunción

autonómica cardiovascular y esto corresponde a una glucosa plasmática en ayunas de 120 y 126 mg/dl, ambas complicaciones se relacionan con una mayor mortalidad en pacientes con DT2.³⁶

Se conoce que la insulina produce vasodilatación dependiente de NO, pero en presencia de hiperglucemia y de un estado de resistencia a la insulina dicha vasodilatación es abolida. La hiperglucemia disminuye la disponibilidad de NO y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Numerosos estudios prospectivos demuestran que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, aparecen muchos años antes de la hiperglucemia.³⁷

La aterogénesis empieza durante este período como consecuencia de la expresión de múltiples factores de riesgo metabólicos y evoluciona lentamente. En este aspecto, la cuenta atrás para los diabéticos empieza mucho antes de que aparezca la diabetes clínica.

Se puede afirmar que el control de las concentraciones sanguíneas de glucosa previene o retrasa la aparición de complicaciones macro y microvasculares en pacientes con diabetes, además se reduce el 12 al 34% de complicaciones microvasculares, y un 16% en la incidencia de infarto. Con cifras entre 8 y 9% se consigue una reducción del 35% de complicaciones microvasculares.³⁸

El estudio DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) mostró que un buen control de la glucosa sanguínea mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos después de un IAM al disminuir significativamente la mortalidad a largo plazo y la incidencia de re infarto. Esta reducción en la mortalidad del 52% se mantuvo durante el primer año postinfarto.³⁹

The American Diabetes Association Standards of Medical Care propone un nivel óptimo de Hb1Ac de 6.5% o menos para determinar un buen control de los niveles de glucosa y reducir el riesgo cardiovascular.⁴⁰

Dislipidemia y Diabetes

La dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina se caracteriza por un fenotipo lipoproteínico aterogénico caracterizado por un incremento en las concentraciones de triglicéridos (TG), el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), densas y de tamaño reducido.

Así mismo como consecuencia de la incapacidad de procesamiento y almacenamiento de ácidos grasos en el adipocito se genera un aumento de estas partículas en el hígado con el subsiguiente incremento en la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).⁴²

Este trastorno se precipita por factores ambientales, dietas hipercalóricas y sedentarismo. El principal contribuyente al desarrollo de RI en la DT2 es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo. En el progreso de la RI, se aumenta la liberación de AGL que inhibe los efectos antilipolíticos de la insulina. Por otro lado, el exceso AGL en los tejidos sensibles a la insulina provoca alteraciones del sistema de señalización que regula el metabolismo de la glucosa. En el músculo se modifica la acción de las proteincinasas. El hígado aumenta la génesis de lipoproteínas hepáticas y la producción de glucosa disminuyendo en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina.^{41,42}

La presencia de dislipidemia en los pacientes con diabetes genera una aterosclerosis que se desarrolla mucho antes y progresa más rápidamente que en los sujetos sin diabetes.⁴³

Colesterol Total (CT) y Colesterol de baja densidad (LDL-c)

El aumento en las concentraciones de colesterol como factor causante de la progresión de la lesión aterosclerótica fue enunciada por primera vez en el siglo XIX.

A mediados del Siglo XX con el aumento en la incidencia de la patología derivada de la enfermedad aterosclerótica este paradigma fue ganando aceptación hasta llegar a considerar el aumento de colesterol como uno de los principales factores de riesgo asociado con la progresión de aterosclerosis y con la incidencia de ECV. Actualmente el incremento en el colesterol en sangre total y principalmente del LDL-c es el aceptado como el principal factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica.⁴³

Como ya se menciona el flujo aumentado de AGL hacia el hígado con el subsiguiente incremento en la formación de VLDL y el intercambio de TG y ésteres de colesterol entre las VLDL, HDL y LDL enriquecen de TG a estas dos últimas lipoproteínas que generan la formación de LDL pequeñas y densas, junto con una menor cantidad de HDL que condicionan una sobrecarga lipídica al músculo esquelético favoreciendo la RI en la DT2. Aunque los niveles de LDL-c suelen ser normales, estas anomalías en la composición de las LDL de tipo cualitativo condicionan una tasa de glicación más elevada para la apolipoproteína B (colesterol no HDL), condicionando que estas no se ligan a su receptor, retrasando su depuración plasmática e incrementando su probabilidad de ser captadas por macrófagos dando lugar a la formación de mayor cantidad de células espumosas.⁴⁴

Así mismo la captación de LDL-c por los receptores hepáticos se encuentra disminuida y asociada con hipertrigliceridemia (HTG) y niveles bajos de HDL-c.

Este riesgo en las enfermedades cardiovasculares (ECV) es continuo y se eleva de forma apreciable cuando la concentración del colesterol es superior a 180mg/dl en diabéticos y más aún, cuando los valores superan los 300mg/dl en sujetos no diabéticos.⁴⁵

El estudio "Asia Pacific Cohort Study" observó un incremento del 25% del riesgo de ictus por cada aumento de 1 mmol/L (39mg/dl) en los valores de colesterol total. Reduciendo los valores de LDL-c en alrededor de 62mg/dl después de 2 años de tratamiento se consigue una reducción en los episodios de enfermedad coronaria en un 51%.⁴⁶

El estudio Quebec ha demostrado que la presencia de LDL pequeñas y densas es un factor de riesgo independiente de riesgo coronario.⁴⁷

El meta análisis de Cholesterol Trialists Collaboration que incluyó 14 estudios y 90.056 participantes mostró que la reducción de LDL-c de 1mmol/l (39mg/dl) mediante terapia con estatinas disminuye la mortalidad total, mortalidad por enfermedad coronaria incidencia de ictus, respectivamente en un 12%, 19% y 17%, independiente del nivel de LDL-c al inicio.⁴⁸

La disminución de LDL-c mediante terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa reduce la progresión de las lesiones ateroscleróticas comprobada por medio de angiografía coronaria.⁴⁸

Colesterol de alta densidad (HDL-c)

El colesterol de baja densidad (HDL-c) naciente se forma en el hígado e intestino. Interactúan con las lipoproteínas ricas en TG para formar HDL3 y HDL2 maduras. En la DT2, la actividad reducida de la enzima lipoproteinlipasa (LPL) tiene como resultado una menor formación de las HDL. Su eliminación bajo el control de la lipasa hepática está aumentada en la DT2. Las HDL ricas en TG pueden ser captadas por el hígado, pero también son más susceptibles de ser eliminadas vía renal (especialmente HDL3, que es la más antiaterogénica), con lo que su concentración plasmática puede descender mucho más.

Su capacidad antioxidante de las HDL-c está reducida en la DT2 porque se modifica su apolipoproteína A-1 (Apo-1) que tienen menor afinidad para retirar los lípidos oxidados en presencia de glucosa elevada, por glicarse en exceso la Apo-1.

El estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) demostró una asociación marcada e inversa entre HDL-C y el desarrollo de aterosclerosis.

Ya que mientras que un incremento del 1% de LDL-C duplica el porcentaje de ECV a lo largo de 6 años, una disminución del 1% del HDL representa un aumento del riesgo de ECV del 3-4. El HDL-C bajo es predictor de mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica y valores de colesterol total normal.⁴⁹

Las concentraciones bajas de HDL-C se asocian con la gravedad y el número de las lesiones ateroscleróticas coronarias, así como al incremento de re estenosis después del intervencionismo coronario en pacientes con diabetes.

Entre las causas que favorecen los valores bajos de HDL-C además de la diabetes encontramos a la obesidad, tabaquismo y sedentarismo.

Su incremento se relaciona con dietas ricas en ácidos poli insaturados, actividad física y consumo de alcohol, así como los estrógenos, lo que podría explicar que las mujeres estén protegidas de padecer ECV hasta la edad postmenopáusica. Los valores normales de HDL-C con 50 mg/dl para mujeres y 40mg/dl para varones.⁵⁰

Triglicéridos (TG)

El papel de los TG como FRCV ha sido controvertido. Un metaanálisis demostró que la hipertrigliceridemia (HTG) se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular del 14% en los hombres y 37% en las mujeres después de ajustar a otros FRCV.⁵¹ Se conoce que las VLDL se forman normalmente en el hígado a partir de los triglicéridos (TG) y de la apo-B. Su síntesis está bajo el control de la insulina, al igual que el transporte de glucosa y ácidos grasos libres al hígado. Las VLDL se secretan en el plasma y allí interactúan con la enzima lipoproteinlipasa (LPL). Esta enzima depende de la insulina para alcanzar unos niveles tisulares normales. En la DT2 hay un mayor transporte de glucosa y ácidos grasos libres al hígado, con lo cual aumenta la producción de TG.⁵²

El intercambio de TG y esteres de colesterol entre las VLDL con las LDL y HDL pueden enriquecer de TG a estas dos últimas lipoproteínas. Cuando los TG incrementan por arriba de 200 mg/dl se ha observado un incremento en las VLDL que son la manifestación de la presencia de residuos de quilomicrones que son muy aterogénicos.

Los valores elevados de TG pueden actuar sinérgicamente con otros trastornos lipídicos y predecir un aumento del riesgo cardiovascular, especialmente cuando están relacionados con cifras bajas de HDL-C o con un cociente LDL-C/HDL-C elevado >5.⁵³

Obesidad

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal y está asociado a una mayor enfermedad cardiovascular aterotrombótica.

En el momento actual se considera que es una epidemia mundial, tanto en adultos, como en niños. En México su prevalencia es del 34.5% en mujeres y 24.2% en hombres.⁵⁴

Se define a la obesidad como el aumento de la masa de tejido adiposo y se considera un sujeto obeso cuando el porcentaje de grasa corporal este por encima del 25%. Existen varias técnicas para evaluar la obesidad desde el cálculo del índice de masa corporal (IMC) a partir de la estatura y peso, perímetro de cintura (PC), índice cintura-cadera (ICC) que distingue entre distintos tipos de obesidad (grasa abdominal, grasa periférica o de glúteos), grosor de pliegues cutáneos (brazo, pierna, abdomen) que indica grasa corporal subcutánea hasta técnicas de investigación: Impedancia bioeléctrica, dilución de isótopos y diagnóstico por imagen (TAC, ecografía y RM).

Siendo estos últimos los que mejor correlacionan con la resistencia a la insulina pero son poco accesibles y más costosos.

El riesgo coronario aumenta en relación al aumento del IMC en mujeres más que en hombres; por cada unidad de aumento del IMC en adultos aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en 5.7% para mujeres y 3.1% en hombres. La obesidad se acompaña de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora que estimula el crecimiento y el desarrollo de adipocitos.⁵⁵

Se conoce que los pacientes que desarrollan DT2 en etapas más tempranas son en promedio más obesos y tienen mayor incidencia de HTA y sufren mayor riesgo cardiovascular.

Ellos presentan una actividad inadecuada de la quinasa del receptor de la insulina, que se normaliza al reducir el peso. Presentan una mayor concentración de AGL en hígado que incrementa la RI en diferentes tejidos con el respectivo incremento en las cifras de tensión arterial y colesterol. Así como alteraciones en la sensibilidad a la insulina mediada por TNF- α o resistina.⁵⁶

Al analizar la asociación de obesidad total y central con la mortalidad en mujeres se observa que el ICC y PC son predictores de eventos cardiovasculares a bajo costo.

Se asocian a un perfil metabólico adverso con morbi-mortalidad cardiovascular elevada. Los factores de riesgo asociados son (hiperuricemia, intolerancia a la glucosa o diabetes, aumento de TG, disminución de c-HDL e HTA).

La obesidad central se define como el diámetro de cintura ≥ 90 cm en los varones y ≥ 80 cm en mujeres.⁵⁷

En España, la circunferencia de la cintura se asocia de forma estrecha e independiente con la resistencia a la insulina (OR 2.4), estimada por el método de HOMA, junto con la HTG (OR:2.7). Además, la circunferencia de la cintura, la resistencia a la insulina y la edad son las únicas variables que se asocian de manera independiente con la presencia de SM, aunque no se incluyó la HTA en los modelos multivariados.⁵⁸

Otro aspecto importante en la obesidad es que el tejido adiposo es muy activo, produce distintos tipos de citocinas o péptidos de regulación. Los más importantes son leptina, adiponectina, resistina, IL-6, IL-8 y TNF- α , entre otros.⁵⁹

La adiponectina, es secretada por los adipocitos, y sus concentraciones son inversamente proporcionales a la masa de tejido graso corporal (en particular grasa visceral), resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes.

Los mecanismos por medio de los cuales la adiponectina actúa no han sido aun totalmente caracterizados. Uno de ellos parecer ser aumentar la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular esquelético, lo cual reduce la cantidad de AGL circulantes inductores de insulinoresistencia. Adicionalmente se ha propuesto disminución en la producción hepática de glucosa, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y de TNF- α .⁵⁹

Otros han demostrado supresión de la migración de macrófagos y su transformación en células espumosas, estímulo de la síntesis de NO, y reducción de la proliferación de la íntima de vasos sanguíneos lesionados. In vivo e in vitro la adiponectina ha demostrado impedir la aterogénesis hasta en un 30%. Se relaciona inversamente con los niveles de TG y directamente con la concentración de c-HDL, sin embargo, no es claro si existe una

relación directa entre los niveles de adiponectina y los lípidos circulantes, o si estos hallazgos están relacionados con los efectos directos de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina. Tiene una correlación negativa con los valores de Proteína C reactiva (PCR) y el TNF- α .⁶⁰

La resistina es producida por el tejido adiposo durante la diferenciación del adipocito, y en los adipocitos maduros; sus concentraciones disminuyen en animales de experimentación durante el ayuno prolongado y aumentan con la ingesta alimentaria. La administración de resistina en ratones normales induce resistencia hepática a la insulina y deterioro la captación periférica de glucosa, cambios reversibles al neutralizar el péptido por medios inmunológicos. Al contrario de la adiponectina que se asocia significativamente con marcadores de inflamación, en parte, a través de su asociación con la obesidad, la resistina se asocia con marcadores de inflamación, pero es independiente del IMC.⁶¹

Leptina polipéptido, producido por los adipocitos, y sus concentraciones son proporcionales a la masa de tejido graso corporal. Circula en sangre periférica unida a la forma soluble del receptor Ob-R. El mecanismo de la leptina a través de su receptor es a nivel del SNC (núcleo arcuato del hipotálamo), regula los mecanismos del apetito, reduciendo el consumo alimentario y aumentando el gasto de energía.

Así, la administración de leptina en ratones genéticamente incapaces de sintetizarla, reduce la masa adiposa y en consecuencia el peso corporal. Inyectada en el SNC, la hormona además revierte la hiperglucemia e hiperinsulinemia en estos ratones. Dentro de los tejidos periféricos como el hígado y el músculo esquelético, la leptina mejora los índices de sensibilidad a la insulina.^{62, 63}

Inflamación y diabetes

El proceso inflamatorio tiene un papel importante en la aterogénesis tanto durante el desarrollo de la placa aterosclerótica como durante la fisura aguda o erosión de la misma, que precipita la formación de los trombos.

Se han realizado estudios sobre el valor predictivo de varios marcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C reactiva, interleucina 1,6, y 8, el factor de adhesión plaquetaria (PAF), el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α).⁶⁴

Proteína C Reactiva (PCR)

El marcador inflamatorio más utilizado y estudiado en la última década y del que se dispone más evidencia científica es la Proteína C reactiva (PCR) considerado como el prototipo de los reactantes de fase aguda.

Se ha implicado en diversos procesos capaces de iniciar y mantener la inflamación como la aterosclerosis. Se ha documentado su presencia e incremento en arterias que presentan lesiones ateroscleróticas y se ha demostrado en forma directa, que la PCR induce la producción de otras células inflamatorias y disminuye la expresión del óxido nítrico sintetasa. Activa y mantiene la vía clásica del complemento al unirse a los receptores de las inmunoglobulinas de las células β , desencadenando la producción de citocinas y de complemento que perpetúan la inflamación. Se une a las LDL-C y permite su opsonización por los macrófagos generando células espumosas y disminuye la producción de NO en las células endoteliales. Por lo que se considera que la PCR tiene un importante papel en el proceso de aterogénico.

Los niveles de PCR en sujetos sanos son de 1 mg/L, y puede aumentar su concentración hasta 100 veces por encima del nivel normal en respuesta a procesos inflamatorios. La PCR aumenta con edad, diabetes y tabaquismo principalmente.

Es sintetizada en el hígado y se relacionada con el incremento en la síntesis principalmente de interleucina-6 (IL-6), ya que el resto de las citocinas como IL-1, IL-8, y TNF- α raramente adquieren niveles significativos en plasma capaces de activar la síntesis de la PCR.

Es medida por inmunoturbidimetría e inmunofelometría ambas útiles para detectar inflamación e infección aguda (límite inferior de 3 mg/l). Pero son técnicas con baja sensibilidad para detectar los valores de referencia para el cálculo de riesgo

cardiovascular. Por lo que se han diseñado técnicas de inmunoquímica (ELISA) o con LATEX para incrementar la señal detectable, a concentraciones mínimas de 0.15mg/dL (niveles por debajo del percentil 25 de la población general) y útiles para tal fin. Ambas técnicas tienen una eficacia similar al compararlas entre sí. Al aplicarse este método se habla de PCR Ultrasensible (PCR-hs).⁶⁵

Demostrando en varios modelos de predicción que la PCR-hs mejora la predicción permitiendo que una gran proporción de pacientes sean reclasificados en categorías de riesgo alto o más bajo cuando el riesgo estimado a 10 años es de 5 y 10% o entre 10 y 20%. Incluso en sujetos aparentemente sanos la elevación de PCR-hs se correlaciona con una tasa más alta de episodios cardiovasculares relacionada con diversos FRCV como la Hipertensión Arterial (HTA), el índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus (DT2) y obesidad.⁶⁶

En la actualidad, La American Heart Association (AHA) y el Center for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan la medición de la PCR-hs en adultos para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular en las personas que presentan riesgo intermedio (10-20%) según la escalad de Framingham.⁶⁷

En los pacientes con diabetes el incremento de la PCR-hs se ha relacionado a la adiposidad que se observa en los sujetos obesos y con sobrepeso que cursan con un estado pro inflamatorio persistente. En la actualidad se cree que este incremento se relaciona a la mayor expresión de IL-6 o factor de necrosis tumoral en el tejido adiposo intraabdominal. Recientemente, también se ha establecido la relación de PCR-hs con la presencia de resistencia a la insulina.⁶⁷

Además, la obesidad se ha asociado a altas concentraciones de leptina y a bajas cidra de adiponectina (proteína antiinflamatoria y antiaterogénica), proteínas producidas exclusivamente por el tejido adiposo. El estado inflamatorio crónico (PCR-hs elevada) junto con los bajos valores de adiponectina y la mayor prevalencia de factores de riesgo metabólicos podrían favorecer el desarrollo futuro de aterosclerosis en adultos diabéticos con sobrepeso u obesidad.⁶⁸

Otros estudios muestran la relación existente entre el incremento del grosor de la íntima media de la arteria carótida (IMT) y la PCR-hs donde su aumento se relaciona con un peor pronóstico en los pacientes con eventos isquémicos.

Es expresada en mg/L y debe ser repetida con separación de dos semanas cuando se detectan cifras elevadas para descartar problemas inflamatorios.

Considerado como un marcador de riesgo cardiovascular útil para estratificar a los sujetos en riesgo leve cuando las concentraciones plasmáticas sean <1.0mg/L, riesgo moderado con PCR-hs de 1.0 a 3.0mg/L, y riesgo alto con valores de PCR-hs por encima de 3mg/L. Las personas con riesgo moderado deben ser vigiladas y añadir la PCR-hs a los FRCV clásicos para dirigir medidas de prevención primaria.⁶⁸

En las guías del 2010 para estratificar a los pacientes asintomáticos recomiendan su uso en sujetos mayores de 50 años con o sin FRCV asociados (nivel de evidencia B) sin mencionar a los sujetos con FR como la DT2 de menor edad. Donde su utilidad puede tener importancia para su estratificación.⁶⁹

Interleucinas (IL)

La diabetes presenta un estado inflamatorio crónico sistémico de bajo grado capaz de iniciar y perpetuar la producción de citocinas (IL-6, TNF α , IL-1) y reactantes de fase aguda (PCR), promotores de resistencia a la insulina en el hígado, músculo esquelético, endotelio y otros tejidos periféricos.⁷⁰

Las interleucinas actúan sobre diversos factores de transcripción genética que podría explicar el desarrollo de la resistencia a la insulina.

Algunos estudios in vitro han demostrado que el TNF- α y la IL-6 reducen la actividad de transcripción del gen del transportador de glucosa GLUT4 y reducen la transcripción de un número importante de genes relacionados con la función de los receptores de la insulina.⁷⁰

La IL-6 parece inducir supresión de señales intracelulares de citoquinas, mediante estímulo de la expresión del supresor de señal de citoquinas 3 (SOCS3), lo que afecta negativamente la transducción intracelular de insulina como leptina. Además de antagonizar la secreción de adiponectina.⁷¹

En ensayos con sujetos sanos o con cáncer, tras la Infusion o inyección de IL-6 y TNF α respectivamente, han reportado incrementos significativos en plasma de la glucemia y AGL, así como un aumento de la resistencia a la insulina.⁷²

Estas evidencias sugieren que la inflamación podría desempeñar un papel relevante en el desarrollo y progresión de la DT2. De hecho, se ha promulgado que estos marcadores de inflamación (IL-6, TNF- α) son predictores de la aparición de esta enfermedad o de sus complicaciones.⁷²

Los niveles de IL-6 se correlacionan estadísticamente con el IMC, con resistencia a la insulina e HTA y predice IAM en pacientes con diabetes. La reducción de peso disminuye su concentración circulante y en adipocitos.⁷³

El TNF- α , es producido en macrófagos, y es liberada en el lugar de la inflamación, juega un papel importante en el reclutamiento y activación de células inflamatorias, ya que regula moléculas de adhesión, activa células endoteliales, induce la producción de interleucinas e incrementa la permeabilidad vascular.⁷³

El TNF- α aumenta la liberación de AGL de los adipocitos, interfiere con la síntesis de adiponectina y en la señalización intracelular mediada por receptores de insulina. El resultado global es la activación y perpetuación de un estado inflamatorio en el tejido adiposo, disfunción endotelial y finalmente, aterogénesis.⁷⁴

MOLECULAS DE ADHESION

La transformación de las LDL es un estímulo inflamatorio muy importante para el endotelio; así, su activación da lugar a la expresión de unas proteínas adhesivas de la superfamilia de las selectinas (L-selectina y P-selectina); que inician la fase de reclutamiento de leucocitos.

Tras la expresión de las selectinas, también se produce la expresión de otro tipo de proteínas adhesivas, las moléculas solubles de adhesión endotelial a nivel vascular: ICAM-1 y VCAM-1 que facilitan la migración de los monocitos-linfocitos adheridos a la pared endotelial.⁷⁵

ALTERACIONES DE LA COAGULACION

Se ha postulado que la disminución de óxido nítrico (ON) actúa como un factor proaterogénico, generando estrés oxidativo y aumento de radicales libres que genera alteraciones en el flujo vascular e isquemia con un incremento en la síntesis de fibrinógeno al parecer mediado por citocinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral alta (TNF- α), el cual promovería la activación endotelial, situación previa a la disfunción endotelial.⁷⁶

Fisiológicamente también se sabe que la apoptosis de las células endoteliales condiciona la activación de las plaquetas y la alteración de los mecanismos de coagulación y fibrinólisis. Estas alteraciones se han relacionado con la activación del sistema renina-angiotensina que favorece la trombogenicidad al inducir la producción del factor tisular que activa la cascada de coagulación a través del factor VII activado y del fibrinógeno entre otros.⁷⁷

La diabetes condiciona alteraciones en los sistemas de coagulación y trombolítico además de anomalías en la funcionalidad plaquetaria. Factores como el fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) se encuentran aumentados y la antitrombina III disminuida en estos pacientes.⁷⁸

Al disminuirse la acción de la antitrombina III se incrementa la generación de trombina y su efecto final es la producción de fibrinógeno y fibrina.

Un marcador de esta actividad es el fibrinopéptido (FPA) que se libera cuando la trombina actúa sobre el fibrinógeno.

El factor de Von Willebrand junto con el fibrinógeno también se encuentran elevados en la DT2 y además se ha demostrado que existe una fuerte relación con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria. La hiperinsulinemia es la responsable del aumento basal del fibrinógeno y de los otros factores procoagulantes.

El fibrinógeno mantiene la viscosidad sanguínea, mediando en la agregación plaquetaria e interviene en la reparación hemostática continua del endotelio vascular.⁷⁹

Tiene un papel fundamental en la progresión de la AE al reducir la producción del factor activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) y del factor inhibidor tisular (TFPI) que tienen como función mantener el equilibrio entre los factores de coagulación y anti coagulación de las células endoteliales.⁷⁸

Existen numerosos estudios que relacionan los niveles de fibrinógeno con la enfermedad aterotrombótica, especialmente con la Enfermedad Cardiovascular y se considera un factor de riesgo adicional a los FR convencionales. El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) realizado en 1992, con una muestra de 1581 pacientes concluyó que la hiperfibrinógenemia es un fuerte predictor de enfermedad coronaria en ambos sexos y diferentes etnias.⁸⁰ El estudio Framingham demostró que el incremento de 10mg/dl por cada 10 años de edad se comportaba como un factor de riesgo independiente en ambos sexos en menores de 70 años. Igualmente se observó la incidencia de ECV e ictus isquémico con valores mayores de 312mg/dl.⁸¹

El estudio PROCAM con 2115 pacientes, describe que el nivel de fibrinógeno mayor de 288mg/dl, es un factor de riesgo independiente para enfermedad aterosclerótica, y como factor de mal pronóstico en los pacientes con angina o infarto, independiente de otros factores de riesgo.⁸²

Actualmente hay estudios que asocian el incremento del grosor de la íntima-media de la carótida (IMTc) con la elevación del fibrinógeno.⁸³

Sin olvidar que los valores plasmáticos de fibrinógeno pueden ser influidos por el tabaquismo, la actividad física, la edad y el estado menopáusico.

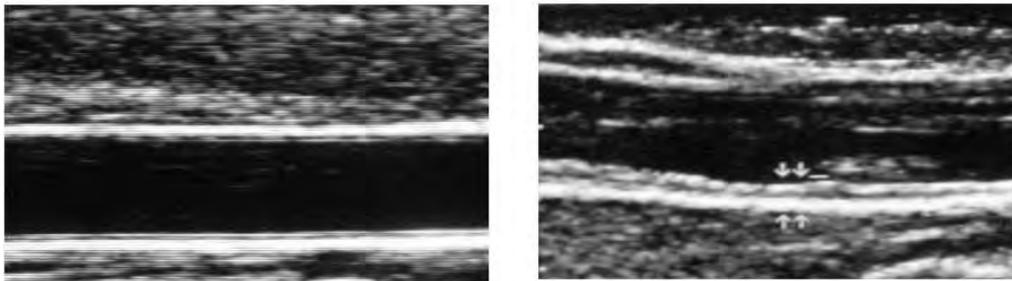
Por lo anterior algunos autores consideran que el nivel de fibrinógeno en ambos sexos puede considerarse un factor riesgo independiente (RR: 1.8) para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, accidente cerebro vascular y arteriopatía periférica.^{84.85}

Sin embargo y a pesar de toda la evidencia existente, otros autores consideran que todavía no existe evidencia que permita determinar si el fibrinógeno tiene un papel causal en la aterotrombosis o, simplemente, es un marcador del grado de daño vascular.

Grosor íntimo media de la carótida

El grosor de la íntima media de la carótida (IMTc) es un test no invasivo, en donde las paredes de la carótida se miden mediante el uso de ultrasonido en modo bidimensional. Pignoli valida el concepto de IMTc medido por ecografía en modo B en tiempo real al compararlo con mediciones directas de la aorta y/o muestras de carótidas en especímenes de autopsia. Los valores obtenidos mediante ecografía en la autopsia fueron similares a los obtenidos en sujetos vivos. Su patrón de doble línea consiste en medir el inicio del borde delantero de la primera línea eco densa y el borde delantero de la segunda línea, que se relacionó de manera proporcional con diferentes fases de desarrollo de aterosclerosis (figura1).⁸⁶

Carótida grosor íntima media



A

B

FIG. 1. Corte longitudinal de la arteria carótida común, donde se visualizan 2 líneas ecogénicas y un espacio ecolúcido. Vista de la izquierda, arteria carótida en un paciente sano. Vista de la derecha, arteria carótida en un paciente con diagnóstico de cardiopatía isquémica y diabetes.

El IMTc permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular y medir y monitorizar la aterosclerosis en individuos asintomáticos.

El Estudio de Riesgo Cardiovascular en Finlandia estudio a 2264 sujetos sanos entre 24-39 años documento una diferencia en el IMTc de acuerdo al origen geográfico de $(0.592 \pm 0.003\text{mm})$ vs $(0.565 \pm 0.005\text{mm})$ con una $p < 0.0001$ aún después del ajuste por factores de riesgo convencionales, que sugiere que los factores hereditarios juegan un papel importante en el mayor riesgo de aterosclerosis.⁸⁷

Los valores normales del IMTc también dependen de la edad y tienen una progresión promedio estimada de 0.03mm/año , y su proceso está acelerado por FRCV.⁸⁸

En relación con el sexo, el IMTc presenta valores menores en las mujeres que en hombres. Por lo anterior se ha establecido que para evaluar anormalidad del IMTc se debe compararlo con la población de referencia. Un punto de cohorte por encima del percentil 75 de la población estudiada se considerará patológico. Aunque en general se considere un IMTc anormal cuando es mayor de 1mm .^{89,90}

Su utilidad como marcador subrogado de aterosclerosis nace de la capacidad que tiene para detectar enfermedad antes que se produzcan eventos clínicos, valora el ritmo de progresión de la enfermedad y monitorizar el efecto de las terapias dirigidas a disminuir la evolución de la misma.⁹⁰

Comparado con otros métodos para evaluar aterosclerosis subclínica el IMTc tiene como ventajas principales el ser no invasivo en comparación con la Angiografía o la Ecografía Intravascular, estar disponible en el Segundo Nivel de Atención comparado con la Tomografía Computarizada por Haz de Electrones (Score de calcio), ecografía vascular, Resonancia Magnética o Tomografía-Angiografía Coronaria, Es de bajo costo en comparación con otras técnicas. Con sensibilidad y especificidad del 99% y 84% respectivamente.^{91,92}

La desventaja principal es la existencia de distintos protocolos empleados para medir el IMTc que ha dificultan la comparación de sus resultados.

Pignoli demostró una mayor correlación en la medición del IMTc de la pared posterior con piezas anatómicas en comparación con la pared anterior por lo que es elegida en la mayoría de los estudios.⁸⁶ Otros beneficios de medir la pared posterior es su fácil visualización que ha permitido su medición automatizada eliminando así el sesgo y variabilidad inherentes a la lectura manual. Hay menos posibilidad de datos perdidos al no poder obtener un ángulo de exploración de 90⁰ principalmente en presencia de malas ventanas en otros segmentos de la carótida.

Un aspecto técnico importante es la introducción de sistemas de cuantificación del IMT de forma automática que ha permitido una precisión cuatro veces superior a la del sistema de medición manual con calibradores incorporados a casi todos los equipos ecocardiográficos permitiendo que la medición del IMTc en su pared posterior sea utilizado para determinar progresión y regresión de las lesiones en estudios secuenciales. En la realización de la ecografía carotídea, para evaluar la carga aterosclerótica, se deben evaluar además los siguientes parámetros.

1. Placas de ateroma. Se definen como engrosamientos focales del IMT con una altura superior al 50% del IMT adyacente no engrosado o como engrosamientos difusos de 1.2mm o más. Se analizan además los siguientes parámetros: número de placas, localización, altura máxima de la placa carotídea y suma de las alturas máximas de las placas.
2. Cuando existen placas de ateroma, se considera como grosor máximo del IMT a la altura máxima de la placa.

La sola presencia de placa es considerada como un equivalente de alto riesgo cardiovascular.⁹³

Datos epidemiológicos existentes indican que el incremento del IMTc (a partir 0.8mm o de 1 mm, según edad y el riesgo poblacional) o la presencia de placas representan un aumento del riesgo cardiovascular y permite, en su caso, reclasificar a un individuo de riesgo intermedio en la categoría de alto riesgo y así maximizar la intervención. El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) de seguimiento de una gran cohorte

población de Estados Unidos, demostró que por cada aumento anual de 0.19mm del IMTc, aumentaba el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o de muerte coronaria en un 36% en los varones y en un 69% en las mujeres. Las diferencias obtenidas en función del sexo se debían al menor riesgo absoluto de eventos coronarios en las mujeres respecto a los varones con IMTc carotideo inferiores a 1 mm (1.1% versus 3.1%, $p < 0.05$), mientras que con IMTc superiores o iguales a 1 mm, los riesgos absolutos prácticamente eran iguales (12.9% en hombres respecto 11.7% en mujeres)

El uso de la ecografía carotídea en la detección y seguimiento del aterosclerosis preclínica está en pleno crecimiento.⁹⁴

Correlación del Grosor Íntima Media de la Carótida y Diabetes.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el IMTc medido por ecocardiografía se relaciona con los FRCV clásicos.⁹⁵ El estudio ARIC siguió a una cohorte en EUA de 12.841 sujetos con edades comprendidas entre los 45 y 64 años, confirmó que los FRCV clásicos (principalmente la DT2) y un simple parámetro de inflamación (recuento de leucocitos) se relacionaban con la progresión del IMTc y a un incremento en el riesgo cardiovascular superior a los sujetos no diabéticos.⁹⁴ El Cardiovascular Health Study (CHS) con más de 5.000 sujetos, con edades superiores a los 65 años correlacionaron el IMTc y el riesgo de IAM y Accidente Cerebral Vascular (ACV) en ambos sexos. En este estudio, por cada aumento del IMT de 0.2mm, aumentaba el riesgo de IAM en un 46% y de ACV en un 47%. El riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular para los sujetos con IMT en el quintil superior, en comparación con los sujetos del quintil inferior era de 3.87 (IC 95%: 2,72-5.51). Correlacionando el IMT con la presencia de DT2 y un índice de masa corporal mayor.⁹⁶

El estudio Rotterdam demostró que los individuos con más de 55 años de edad con placas carotídeas tenían alto riesgo de ACV. La presencia de cualquier placa carotídea

aumentaba el riesgo de ictus 1.5 veces independientemente de su localización, cuando existían 5 o 6 placas (sumando ambos territorios carotídeos) el riesgo de infarto lacunar aumentaba más de 10 veces.

Un trabajo adicional al estudio Rotterdam confirmó que por cada aumento anual del IMT de 0.16mm, aumentaba el riesgo de IAM en un 43% y de AVC en un 41%. Y correlaciono la presencia de hiperuricemia y el desarrollo de diabetes.⁹⁷

Así mismo se ha documentado un mayor incremento en el IMTc en relación con las concentraciones de fibrinógeno, triglicéridos y relación cintura cadera. El Estudio de Aterosclerosis (IRAS) demostró en forma clara la progresión del grosor íntima media de la carótida en sujetos con tolerancia anormal de la glucosa hasta sujetos con DT2 establecida. El IMTc presento un incremento de 0.802, 0.822, 0.831 y 0.896 mm anual para sujetos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa, diabetes de reciente diagnóstico y DT2 establecida respectivamente.⁹⁸

En Japón en una población de 287 con DT2 (edad promedio 61.6 años) sin antecedentes de enfermedad coronaria o ACV el IMTc progreso 10 veces más rápido que sus homólogos no diabéticos. Los mismos autores encontraron que los predictores independientes de progresión fueron el IMTc basal ($p < 0.001$), el promedio de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($p < 0.001$) y la edad ($p = 0.001$).⁹⁹

En México son escasos los estudios que evalúan el IMTc en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. Cantú-Brito y cols estudiaron la prevalencia de lesión aterosclerosa en 145 mexicanos mayores de 55 años encontrando que en el 44.1% el IMTc fue mayor de 1mm (valor normal < 1 mm) con una sensibilidad de 91.3% y especificidad de 92.7%. La lesión aterosclerosa aislada se observó en 8.3%, y el 35.8% se asoció con placas de ateroma.

¹⁰⁰ En este estudio se aprecia una correlación directa del incremento del IMTc y placas de ateroma con la edad. No hubo diferencias en relación con el sexo y con valores de colesterol (> 240 mg/dl) y se asoció con HAS sistólica y evento cardiovascular previo.¹⁰¹

Finalmente el estudio Bogulasa Heart Study correlaciono IMTc con los FRCV clásicos, pero en poblaciones jóvenes, en donde la presión arterial sistólica, raza, edad, colesterol LDL, y el colesterol HDL, explicaban el 17% de la variabilidad del IMTc.¹⁰²

En diabéticos el incremento del IMTc anual es de 0.02mm en hombres y 0.03 en mujeres asociado a hiperglucemia persistente, incremento en la grasa abdominal e inactividad física.¹⁰³

Este dato confirma que el IMTc es un buen marcador de riesgo cardiovascular para los pacientes con DT2 y proporciona un valor predictivo similar para los eventos coronarios que el score de riesgo de Framingham, y sugiere que la utilización de este marcador mejora en forma significativa el riesgo pronóstico para estos pacientes principalmente los de inicio temprano en donde el riesgo puede ser infravalorado por la edad de ellos.

Su detección temprana podría tener consecuencias importantes en la prevención primaria más dirigida e intensa en estos sujetos.

Enfermedad Arterial Periférica, Índice Tobillo-Brazo (ITB) y Diabetes

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) es un término utilizado para describir la aterosclerosis que implica a las arterias que abastecen a los miembros inferiores. Se produce por el estrechamiento de la luz de las arterias que limita la cantidad de sangre que es capaz de pasar a los tejidos distales. El desarrollo de circulación colateral permite que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la obstrucción supere el 70% de la luz del vaso. No solo afecta a los miembros inferiores si no que es el reflejo de una aterosclerosis difusa y severa. Su identificación incrementa la probabilidad de coexistencia con enfermedad coronaria y cerebro vascular. La EAP está cada vez más reconocida como un factor predictor de morbi-mortalidad por eventos ateroscleróticos, alcanzando una mortalidad del 30% en 5 años y del 50% a los 10 años. Comparando sujetos con EAP contra sanos, el riesgo relativo de muerte coronaria es de 6.6%.¹⁰⁴

La EAP afecta a más de 27 millones de personas en Norteamérica y Europa y aproximadamente entre 8 a 12 millones de personas en México, es decir afecta al 19.8% de nuestra población.¹⁰⁵ La prevalencia en mayores de 65 años es del 20 a 35% y se incrementa con la edad (35% en mayores de 65 años y 70% en mayores de 75 años).

El 70 al 80% de los individuos afectados son asintomáticos. Es más frecuente en hombres que en mujeres hasta que la mujer progresa a la menopausia donde la prevalencia es igual. Entre los factores predisponentes al desarrollo y progresión de la EAP tanto sintomática como asintomática incluyen la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo. ^{106,107}

La DT2 es considerada como uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo de la EAP, su progreso es más severo y rápido que los no diabéticos. La DT2 está presente entre el 25 y 30% de los pacientes con EAP en mayores de 50 años.

El patrón de oclusión aterosclerótica más frecuente entre los pacientes con diabetes afecta a los segmentos arteriales tibial y peroné. ¹⁰⁸

El estudio Framingham reveló que un 20% de pacientes asintomáticos con EAP tienen diabetes, pero esta prevalencia está subestimada ya que el 50% de los pacientes con EAP son asintomáticos y un tercio de los cuales tiene claudicación intermitente y, sólo el resto de los pacientes, tiene una forma más severa de la enfermedad. Por lo tanto, la enfermedad arterial periférica puede estar presente en forma subclínica y sólo puede ser detectada mediante técnicas de imagen vascular. ¹⁰⁹

El cálculo del ITB es una técnica sencilla, efectiva e incruenta y reproducible para determinar la funcionalidad vascular de los miembros inferiores y por tanto para diagnosticar la existencia y severidad de la enfermedad arterial periférica (EAP). Utiliza el doppler como método de diagnóstico y se basa en el cambio de frecuencias de las ondas sonoras transmitidas al chocar con los elementos formes de la sangre. ^{110,111}

Se define como la relación entre la máxima presión sistólica (PAS) de cada tobillo dividido entre la PAS máxima de ambos brazos.

El ITB se divide en 3 categorías:

1. Un valor de $ITB \leq 0.90$ define a la EAP con una sensibilidad del 95% y especificidad del 99% comparado con la arteriografía (estándar de oro) y está asociado con un incremento en el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular.

2. Un valor de ITB entre 0.91 a 1.39 se considera normal.
3. Un valor de ITB \geq a 1.40 o no compresible (continúa habiendo pulso a pesar de comprimir el vaso a 250 mmHg), sugiere arterias poco compresibles o rígidas secundaria a calcinosis de la media arterial. Y de acuerdo con recientes estudios su presencia incrementa el riesgo cardiovascular en forma similar a los sujetos con un ITB \leq 0.9. Valores de ITB entre 0.5 y 0.9 son comunes en la claudicación intermitente. ^{112,113}

La TASC II recomienda la realización del ITB en todos los pacientes con clínica de claudicación intermitente, en todos los pacientes entre los 50 y 69 años con un FRCV, en todos los pacientes con una edad igual o superior a los 70 años y a todos los pacientes con riesgo cardiovascular de 10 a 20% calculado según la tabla Framingham donde se beneficiarían de un control más exhaustivo de sus FRCV. ¹¹⁴

El estudio VITAMIN se realizó el ITB en una cohorte de 439 individuos sin antecedentes de enfermedad vascular conocida. El ITB de <0.9 se observó en el 27.4% relacionándose con la edad, la presencia de diabetes y de hipercolesterolemia. En un 5-10% de los pacientes con diabetes presentaron calcificación de la media arterial o esclerosis de Monkeberg. Esta circunstancia dio lugar a valores falsamente elevados debido a la falta de comprensibilidad de los vasos en las zonas afectadas. ¹¹⁵

El ITB se debe realizar en población diabética con más de 50 años en forma rutinaria y debe repetirse cada 5 años si normal. En todo diabético \leq 50 años con más de dos factores de riesgo y en aquellos pacientes con síntomas de EAP. ¹¹⁶

En los últimos años se ha analizado la transcendencia la presencia de un ITB <0.9 y su correlación con un mayor número de lesiones ateromatosa en la ecografía carotidea y un mayor IMT. ¹¹⁷ La mayoría de los trabajos también han relacionado un ITB patológico asociado a factores de riesgo vascular tradicionales, encontrando una mayor prevalencia en relación con la edad, diabetes, tabaquismo y cifras elevadas de presión arterial.

La prevalencia de un ITB bajo en estudios poblacionales en diabéticos suele ser mayor,

entre un 16% y un 29%, en función de la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la diabetes. Un buen control de la glicemia, parte esencial de un manejo de la diabetes, no parece aportar más que un modesto beneficio en la prevención de las complicaciones vasculares periféricas de la diabetes. Un diagnóstico precoz de su existencia en diabéticos asintomáticos puede incrementar la adopción de estrategias preventivas dirigidas a su control e iniciar la búsqueda de aterosclerosis en otros territorios. ^{117,118}

Los valores < 0.9 del ITB, además de correlacionarse con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, son mejores predictores de enfermedad aterosclerosa que la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la medida de la cintura. ¹¹⁹

En este sentido, las técnicas de imagen que pueden generarnos información sobre el desarrollo de aterosclerosis sub clínica en pacientes con DM2 son el grosor de la íntima-media de la carótida (IMTc) y el índice tobillo-brazo (ITB) ya que son accesibles, sencillas, no invasivas y reproducibles y se correlacionan bien con el estado inflamatorio de este grupo. Esta información permitirá poder estratificarlos para ejercer en ellos medidas preventivas que modifiquen su evolución natural.

Microalbuminuria.

La microalbuminuria (MA), es un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad cardiovascular prematura para pacientes con diagnóstico de DT2; es expresión de glomerulopatía temprana y es un marcador de ateromatosis y enfermedad cardiovascular.¹²⁰ La MA es un signo de daño cardiovascular y un indicador de respuesta vascular alterada. Se asociado a hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que puede estar presente como hallazgo de cambio estructural a nivel cardíaco aún sin ser hipertenso. ¹²¹

Naidoo establece a la MA como FR independiente para mortalidad prematura cardiovascular en pacientes con DT21 y DT2, igualmente, demuestra que los pacientes con MA tienen una prevalencia incrementada de HVI. Aún en pacientes con DT2 normotensos y sin enfermedad arterial coronaria. ¹²²

En el desarrollo de nefropatía diabética en el estadio I: La MA puede o no estar presente, siendo reversible con el control metabólico en el estadio II la MA está presente y relacionada con un mal control metabólico, sigue siendo reversible y corresponde a los primeros 10 a 15 años de la evolución de la DT2; en el estadio III: la MA se hace persistente y progresiva, el filtrado glomerular puede estar elevado, normal o levemente disminuido con examen general de orina normal; a partir del estadio IV la proteinuria es persistente y progresiva.

En la DT2 no existe un tiempo preciso para la presencia de MA ya que el inicio de la enfermedad no es tan preciso.

Se define, como la excreción urinaria de albumina de 20-200 microgramos/min en una muestra parcial de orina, o de 30-300 mgs en orina de 24 hrs así como un rango albúmina-creatinina de 10-25 mg/mmol en la primera orina de la mañana. Su prevalencia es de 35-40% en sujetos con DT2.

Existen varias técnicas de detección radioinmunoanálisis, inmunoturbidimetría, o ELISA. Preferentemente en una muestra de orina matinal, pues el ejercicio diurno puede aumentar falsamente la excreción de albumina. La prueba de radioinmunoanálisis es el estándar de oro, pero es más costosa y su procedimiento es más complicado. La prueba con ácido sulfosalicílico ha demostrado ser una prueba de tamiz confiable, de bajo costo y fácil realización. En condiciones normales apenas se identifica albumina en orina (<30mg/24hrs). Pero puede detectar en condiciones fisiológicas como el ejercicio y patológicas como procesos infecciosos, febriles agudos y con litiasis renal.

La MA como la isquemia miocárdica silente están asociadas con eventos coronarios futuros y se detección precoz puede prevenir el daño renal y lesiones cardiovasculares en estos pacientes. El estudio Homm busco la asociación de MA en jóvenes con intolerancia a la glucosa o DT2 y demostró que su presencia se asociaba con alteraciones en la función autónoma con pobre reducción nocturna de la presión arterial nocturna y una alteración en la autorregulación arterial glomerular que provoca una incapacidad del

glomérulo, para controlar la hiperglucemia asociada a hipertensión y a hiperfiltración que contribuyen al proceso de disfunción endotelial e incremento en la PCR.¹²³

También se ha relacionado al incremento del IMTc en comparación con los individuos normoalbuminúricos en un estudio en India donde además se relacionó con una disfunción vascular generalizada con aumento en la permeabilidad de las membranas basales de todos los capilares, observado en estos pacientes, donde la MA es un marcador de micro y macroangiopatía diabética (Hipótesis de Steno)¹²⁴

JUSTIFICACION

En México el 14.6% de los diabéticos son diagnosticados antes de los 40 años. (Aguilar-Salinas 2003) La incidencia de la diabetes tipo 2 de inicio temprano se está incrementando en nuestro país y en el mundo. Actualmente todavía existe poca información sobre el riesgo cardiovascular asociado a la diabetes de aparición temprana.

Los principales avances en la gestión de riesgo cardiovascular se han conseguido en la diabetes. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos que mostraron resultados favorables en el manejo de los factores de riesgo se han realizado en sujetos con más de 40 años. Con la creciente prevalencia de DT2 de inicio temprano, la gestión de riesgo cardiovascular para prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se ha convertido en un dilema difícil para los médicos, agravado por la falta de estudios y, ensayos clínicos en esta población.

Algunos grupos han abogado por un enfoque más agresivo en esta población. En el Reino Unido, la British Societies han defendido el tratamiento con estatinas para disminuir los lípidos en la prevención primaria de las ECV en individuos menores de 40 años con presencia de otro factor de riesgo coexistente. Otros consideran que solo los cambios de estilo de vida y una buena adherencia a su tratamiento hipoglucemiante son suficientes. Los resultados de un estudio japonés mostraron que aproximadamente el 60% de los pacientes con diabetes tipo2 entre los 10-19 años no asistieron regularmente a la clínica en un seguimiento de 2 años. Por lo que su control fue más pobre. A parte de los factores relacionados al paciente, los médicos también contribuyen la administración de un tratamiento subóptimo principalmente en medidas de prevención primaria al ser renuentes a exponer a estos individuos jóvenes a tratamientos potencialmente para toda la vida y con el temor de posibles efectos secundarios. La falta de directrices para iniciar los tratamientos cardioprotectores en los diabéticos de inicio temprano no está establecida en comparación con los pacientes de inicio tardío.

El presente estudio consideramos puede servir de base para generar nuevas evidencias sobre la aterogenicidad de la diabetes de inicio temprano. Y la utilidad del uso de métodos complementarios no invasivos como el índice del grosor de la capa íntima-media de la carótida, índice tobillo-brazo como marcadores de aterosclerosis.

La estratificación temprana de estos pacientes, nos permitirá identificar a aquellos pacientes con riesgo moderado y alto de desarrollar ECV.

Los eventos cardiovasculares constituyen en la actualidad la causa más importante de morbimortalidad en los pacientes con DT2 por lo que los mayores esfuerzos están dirigidos a su prevención. Para que la implementación de medidas sea efectiva la intensidad del tratamiento se adecua al riesgo basal de cada individuo. Con este objetivo se ha desarrollado distintas tablas para estimar el riesgo que se construyen utilizando los datos de varios estudios epidemiológicos y procedimientos estadísticos. Sin embargo, algunos eventos cardiovasculares ocurren en pacientes considerados de bajo riesgo. Ya que las tablas pueden dejar fuera a algunas poblaciones que no están expuestas a todos los FRCV o que su nivel de exposición es distinto de acuerdo con la edad.

Si consideramos que la aterosclerosis es un proceso fisiopatológico subyacente que se desarrolla durante un tiempo prolongado antes de expresarse clínicamente como una complicación cardiovascular. El IMT y el ITB puede detectar enfermedad subclínica y su detección precoz definirá un arco seguro para derivar el real riesgo cardiovascular individual. Este protocolo es una propuesta real y actual para cambiar el campo de la cardiología preventiva.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe diferencia en el grosor de la capa íntima-media de la carótida, del índice tobillo-brazo (evaluados mediante ecografía) y marcadores de inflamación (adiponectina, IL-6, VCAM-1, ICAM—1, PCRhs y fibrinógeno) entre los pacientes con DT2 de acuerdo a la edad de inicio (antes y después de los 40 años)?

HIPOTESIS

Sí, existen diferencias en el grosor de la capa íntima-media de la carótida, del índice tobillo-brazo (evaluados mediante ecografía) y marcadores de inflamación (adiponectina, IL-6, VCAM-1, ICAM—1, PCRhs y fibrinógeno) entre los pacientes con DT2 de acuerdo a la edad de inicio (antes y después de los 40 años)

HIPOTESIS ESPECÍFICAS

Existe un mayor grosor de la capa íntima-media de la carótida (IMTc) (evaluado mediante ecografía) entre los pacientes con DT2 de inicio temprano (antes de los 40 años) en comparación con los de inicio posterior (después de los 40 años).

Existe un menor índice tobillo-brazo (IMTC) (evaluado mediante ecografía) entre los pacientes con DT2 de inicio temprano (antes de los 40 años) en comparación con los de inicio posterior (después de los 40 años).

Existe una mayor concentración de marcadores de inflamación (adiponectina, IL-6, VCAM-1, ICAM-1, PCRhs y fibrinógeno) entre los pacientes con DT2 de edad de inicio (antes de los 40 años) en comparación con los de inicio posterior (después de los 40 años).

OBJETIVOS

General:

Determinar y comparar el grosor de la capa íntima-media de la carótida, del índice tobillo-brazo (evaluados mediante ecografía) y marcadores de inflamación (adiponectina, IL-6, VCAM-1, ICAM—1, PCRhs y fibrinógeno) entre los pacientes con DT2 de acuerdo a la edad de inicio (antes y después de los 40 años)

Específicos:

Determinar y comparar el grosor de la capa íntima-media de la carótida, (evaluado mediante ecografía) entre los pacientes con DT2 de acuerdo a la edad de inicio (antes y después de los 40 años).

Determinar y comparar el índice tobillo-brazo, (evaluados mediante ecografía) entre los pacientes con DT2 de acuerdo a la edad de inicio (antes y después de los 40 años).

Medir y comparar las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación (adiponectina, IL-6, VCAM-1, ICAM—1, PCRhs y fibrinógeno) entre los pacientes con DT2 de acuerdo a la edad de inicio (antes y después de los 40 años).

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Por muestreo consecutivo se captaron 353 sujetos de la cohorte de pacientes con DT2 de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a los cuales se les contactó por teléfono para invitarlos a participar en el estudio.

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio.

Estudio observacional, transversal analítico, y prolectivo.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se estudiaron 2 grupos, los pacientes fueron reclutados previo consentimiento informado, si cumplían los criterios de inclusión.

Se calculó una población de 237 pacientes con DM tipo 2. Y se utilizó un grupo control sano debido al hecho de que en la literatura hay controversia con respecto al valor normal del Grosor intima media de la Carótida el cual es diferente en relación a la raza y se percentilo los resultados, obteniendo el valor de 0.66cm como punto de corte que corresponde al percentil 66. Ya que en nuestro país no hay estudios del Grosor intima media de la carótida en población sana.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Estadística descriptiva.
- Se identificó la distribución normal o no, de los datos utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnof.
- Una vez identificada la normalidad se aplicó estadística paramétrica o no paramétrica para efectuar la comparación de las mediciones.
- Para la comparación del IMT entre los diferentes grupos se utilizó ANOVA y regresión lineal múltiple.
- Con el fin de explorar el IMT y las variables confusoras con el cálculo de Odds Ratio (OR) se realizó el análisis del modelo de regresión logística. (variables dicotómicas), utilizando como variable respuesta $IMT > 0.60$ mm, correspondiente al percentil 75 de la muestra.
- Considerando una $p < 0,05$ como estadísticamente significativo
- Se utilizó el paquete estadístico SPSS V. 15 y STATA V8.

Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres
2. Adultos
3. Edad: 20 años en adelante
4. Diagnóstico de diabetes tipo 2 de acuerdo a los criterios de la ADA
5. Que aceptaran participar en el estudio previa firma de carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

1. Diabetes tipo 1
2. Sujetos con antecedente de enfermedad psiquiátrica o neurológica
3. Sujetos con impedimento físico o mental que no les permitiera participar adecuadamente en el estudio.
4. Portadores de inmunodeficiencias adquiridas o no, cuadro de infección en cualquier sitio, enfermedades reumatológicas e inmunológicas.
5. Que recibieran tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos o inmunoreguladores (biológicos), anticoagulantes orales.
6. Presencia de valvulopatías, miocardiopatías o trastornos de la conducción.
7. Insuficiencia venosa Grado III-IV
8. Neoplasias de cualquier tipo.
9. Cualquier evento trombóticos 6 meses previos al estudio.
10. Insuficiencia cardiaca estadio III y IV de la NYHA
11. Embarazo
12. Sujetos con antecedente o uso actual de drogas.

Criterios de eliminación

1. Sujetos que por cualquier motivo no completaron el protocolo de estudio propuesto.

PROCEDIMIENTOS

A todos los participantes previo asentimiento y consentimiento informado, les realizó una historia clínica para obtener información referente a antecedentes familiares registrando y llenando la hoja de datos con edad, sexo, peso, talla, presión arterial sistémica, edad de inicio de la DT2, tiempo de evolución, uso de medicamentos, alcoholismo, ejercicio, dieta, tabaquismo y comorbilidades (Anexo 1).

Las mediciones antropométricas como peso, talla, circunferencia de cintura y cadera fueron tomadas de acuerdo a la técnica de Lohman (Lohman T.G., Roche, A.F., Martorell, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): Human Kinetics Books, 1998), previa estandarización, cegadas para el grupo en que se encontraba cada paciente y con equipo que cumplía con las normas de calidad establecidas internacionalmente.

La presión arterial sistólica y diastólica se midió después de 5 minutos en reposo, en 3 oportunidades (cada 3 minutos) con manguito braquial (según recomendaciones de JNC 7). Para estas mediciones se pidió a los participantes que utilizaran ropa ligera. Asimismo, mediante procedimientos estandarizados en el Laboratorio de la Unidad de Investigación se obtuvieron las muestras de sangre venosa periférica después de 12 horas de ayuno y fueron almacenadas a -70°C hasta su análisis. Los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL-C, se midieron con métodos comerciales (Beckman); la hemoglobina glicosilada A1c se estimó a través de cromatografía de líquidos de alta resolución (Bio-Rad, Hercules, CA); las mediciones de citocinas y adipocitocinas se realizaron por el método de ELISA con PeproTech México la (IL1- β , IL-4, IL-6, IL-10, IF γ y Resistina). La Adiponectina y Leptina con Linco Research®). La PCR-hs con CRP (Latex) HS.

Se realizó ecografía carotídea en el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de Especialidad CMN Siglo XXI utilizando un equipo de ultrasonido Philips HDI 5000 de alta resolución con software específico para estudios vasculares de tipo carotídeo y transductor lineal de banda ancha de 7-12-MHz con imágenes en tiempo real.

La exploración extra craneal de las arterias carótidas comunes se realizó bilateralmente de acuerdo a las proyecciones antero-posteriores con el paciente en decúbito supino y con el cuello en extensión. Se obtuvieron imágenes del segmento carotídeo común mediante la utilización de 2 ángulos en cada caso; oblicuo anterior (30° de la línea media) y lateral (100° de la línea media). El lugar de la medición se estandarizó anatómicamente en cada estudio mediante la identificación de la parte proximal del bulbo carotídeo, a dos centímetros de distancia. Se enfocó la pared posterior y se utilizó la función de acercamiento para amplificar la imagen de la arteria. Se tomaron fotografías y se almacenaron digitalmente en el disco duro del sistema Ethernet. Las imágenes fueron analizadas con el programa QLAB 4.2.1 Advanced Ultrasound Quantification de Philips desarrollado para el análisis automático de imágenes ultrasonográficas, con la estandarización computarizada para la medición del grosor intima-media. El ultrasonido vascular periférico, se realizó en el Servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con un equipo Philips 5500 de alta resolución con transductor lineal de banda ancha de 8 MHz para ultrasonido vascular portátil y un esfigmomanómetro calibrado. Se colocó al paciente en decúbito dorsal con al menos 5 minutos de reposo. Se obtuvo la presión arterial sistólica (PAS) en la arteria tibial posterior de ambos miembros inferiores y su valor más alto se utilizó como numerador del ITB. Así mismo se obtuvo la PAS de la arteria braquial de ambos miembros superiores y el valor más alto se utilizó como denominador. El valor del ITB para cada uno de los miembros inferiores es el resultado de dividir la PAS de cada miembro inferior entre la PAS mayor de los miembros superiores. Se tomó el más bajo para ser utilizado en el análisis. Toda la información fue registrada en una base de datos, especialmente diseñada para el estudio.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

INDEPENDIENTE:

Edad de inicio de la diabetes tipo 2

Definición conceptual:

Diabetes tipo 2 de inicio temprano (Antes de los 40 años)

Enfermedad metabólica que se caracteriza por un defecto en la secreción de insulina por las células β del páncreas en forma más severa, resistencia a la insulina, aumento de la producción de glucosa hepática y que se caracteriza por un fenotipo de enfermedad más agresiva con un desarrollando de complicaciones cardiovasculares en etapas más tempranas y que se diagnóstica antes de los 40 años.

Diabetes tipo2 de inicio posterior (Después de los 40 años)

Enfermedad metabólica que se caracteriza por defecto en la secreción y la presencia de resistencia a la insulina y una menor disfunción de las células β del páncreas con aumento de la producción de glucosa hepática. Es la presentación más frecuente y en los países subdesarrollados se diagnóstica entre los 40 a 64 años y en los países desarrollados después de los 64 años.

Definición operacional:

DT2 de inicio temprano (Antes de los 40 años): La que manifestó el paciente a la fecha del primer diagnóstico emitido por un médico (de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes) y corroborado por la toma de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. Entre los 20 y 39 años de edad. Documentada en el expediente clínico.

DT2 de inicio después de los 40 años: La que manifestó el paciente a la fecha del primer diagnóstico emitido por un médico de la diabetes tipo 2 (de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes) y corroborando por la toma de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. Con una edad ≥ 40 años. Documentada en el expediente clínico.

Escala de Medición: Nominal dicotómica. (Fecha de diagnóstico emitido por un médico ≤ 40 años vs ≥ 40 años).

VARIABLES DEPENDIENTES.

1. Grosor de las capas intima-media de las carótidas (IMT)

Definición conceptual: Es la medición del grosor de las capas intima-media de la carótida mediante ecografía doppler no invasiva, se considera como un marcador de aterosclerosis que correlaciona con la extensión de la enfermedad arterial coronaria y predice futuros eventos cardiovasculares.

El IMT puede proporcionar un índice del proceso vascular aterosclerótico que puede utilizar para estratificar riesgo cardiovascular.

Definición operacional: Se realizará ultrasonido de alta resolución de la pared posterior de las arterias carótidas comunes. La medición se llevará a cabo en el segmento proximal a 2 cm por debajo del bulbo carotideo y se medirá el grosor de las capas intima-media (distancia existente entre la primera línea ecogénica y la segunda línea hipoecogénica relacionada con la capa superior de la túnica adventicia), las mediciones se realizan en diástole y los valores detectados se consignarán en milímetros. Siguiendo las recomendaciones del consenso en medición realizado en Mannheim en 2006.

A todas las exploraciones se les tomará fotografía y se almacenarán digitalmente en el sistema del ultrasonido y a través del sistema de Ethernet.

Se buscará también la presencia de otras zonas de engrosamiento patológico y presencia de placas ateroscleróticas definidas como áreas del vaso que protruyan más del 50% en estenosis significativas y menor en las no significativas, de las partes adyacentes de las capas intima-media de las arterias carótidas. Se obtendrá IMT medio derecho, izquierdo y promedio.

Unidad de medición: mm

Escala de medición: Cuantitativa de Razón. Y para fines de análisis cualitativo nominal (dicotómico).

Valor normal: Sera el que corresponda al percentil 66 de la muestra.

2. Relación índice tobillo-brazo (ITB):

Definición conceptual: Procedimiento simple, no invasivo con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EAP, cuando adquiere un valor <0.90 ; además es un potente indicador de enfermedad aterosclerótica en otros territorios vasculares. Es un método con buen valor predictivo negativo para predecir enfermedad coronaria en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica.

Definición operacional: Se obtiene al encontrar la relación entre la máxima presión sistólica (PAS) de cada tobillo (arteria tibial posterior) dividido entre la máxima PAS de ambos brazos. Colocando al paciente en decúbito supino y después de 5 minutos en reposo. Se obtiene ITB por cada extremidad inferior y se seleccionará el valor de ITB más bajo en cada paciente para el análisis. Se consideró ITB patológico un valor ≤ 0.9 u ≥ 1.4 .

Unidades de Medición:

Escala de medición: Con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis cualitativo dicotómico.

Valor normal: 0.90 - 1.40

3. Marcadores de Inflamación**Interleucina-6 (IL-6)**

Definición conceptual: Proteína monomérica, con capacidad de modular la actividad funcional de células individuales de tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Son producidas por monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T. No se detecta una producción constitutiva significativa de esta molécula, siendo necesaria la activación celular para que se produzca en cantidades suficientes para ejecutar sus efectos biológicos. Poseen una vida media muy corta y actúan al unirse a receptores de alta afinidad presentes en la superficie de la propia célula productora o en otros tipos celulares. Es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo del fibrinógeno. Y promueve la diferenciación de linfocitos B hacia las células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas. Es inhibida por la IL-4 e IL 13.

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 4000 revoluciones por minuto por 4 minutos (para todas las IL), se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5cm a -200C hasta su utilización y determinación con la técnica de ELISA PeptoTech México utilizando el kit establecido. (Ver anexo)

Unidades de medición: pg/ml.

Escala de medición: Cuantitativa continúa.

Valor normal: Sera el que corresponda al percentil 66 de la muestra.

Adiponectina

Definición conceptual: Es una adipocina sintetizada en el tejido adiposo que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad de la insulina.

En diversos estudios se ha observado hipoadiponectina en pacientes con obesidad, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Además de sus propiedades antidiabetogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénica y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial (PA), el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Tiene una relación inversa con el índice de masa corporal (IMC) y directamente con la edad, la ingesta de alcohol y la duración de la diabetes.

Definición Operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 4000 revoluciones por minuto por 4 minutos (para todas las IL), se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5cm a -70C hasta su utilización y determinación con la técnica de ELISA con Linco research®. (Ver anexo)

Unidades de medición: ng /ml.

Escala de medición: Con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis es cualitativa dicotómica.

Valor normal: Sera el que corresponda al percentil 66 de la muestra.

VCAM-1 (Marcador de inflamación vascular 1)

Definición conceptual: Moléculas que estimulan la adherencia y extravasación de los leucocitos hacia el endotelio vascular y que contribuyen al inicio del proceso inflamatorio y formación de la lesión aterosclerótica. Este proceso de unión y migración transendotelial depende de la interacción entre la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de cito adhesión vascular-1 (VCAM-1) y las integrinas antígeno de función linfocitaria-1 entre otros. Estas moléculas de adhesión endotelial pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles pueden reflejar se expresión sobre la superficie endotelial.

Definición Operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 4000 revoluciones por minuto por 4 minutos (para todas las IL), se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5cm a -200C hasta su utilización y determinación con la técnica de ELISA PeproTech México utilizando el kit establecido. (Ver anexo)

Unidades de medición: pg /ml.

Escala de medición: Con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis es cualitativa dicotómica.

Valor normal: Sera el que corresponda al percentil 66 de la muestra.

ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular- 1)

Definición conceptual: Moléculas de adhesión intercelular tipo1 soluble. Su expresión condiciona la migración transendotelial de los leucocitos al endotelio vascular. Se incrementa su expresión en individuos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales. Es liberada (específica e inespecíficamente) por el tejido dañado o inflamado, como consecuencia de una proteólisis inespecífica

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 4000 revoluciones por minuto por 4 minutos (para todas las IL), se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5 cm a -200C hasta su utilización y determinación con la técnica de ELISA PeproTech México utilizando el kit establecido. (Ver anexo)

Unidades de medición: pg/ml

Escala de medición: Con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis es cualitativa dicotómica.

Valor normal: Sera el que corresponda al percentil 66 de la muestra.

El ensayo se llevará por duplicado para cada muestra.

No se usarán muestras hemolizadas ni previamente descongeladas.

Proteína C Reactiva de alta sensibilidad: (PCR-hs)

Definición Conceptual: Polímero formado por cinco cadenas polipeptídicas idénticas, que se produce en el hígado por acción de la IL-6 principalmente. Es reactante de fase aguda y constituye un marcador muy sensible de inflamación o daño tisular. La American Heart Association (AHA) propuso su medición como parte de la evaluación de riesgo de enfermedad cardiovascular. El límite inferior de detección es de 0.19 mg/dl es considerada la adecuada para evaluar condiciones relacionadas con inflamación en individuos aparentemente sanos.

Definición Operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Para evitar realizar mediciones en sujetos cursando infecciones, a todos los participantes se les recomendó diferir su evaluación, si 2 semanas previas a su citación habían cursado con algún cuadro infeccioso o inflamatorio. Se utilizará tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 4000 revoluciones por minuto por 4 minutos (para todas las IL y PCR-hs), se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5 cm a -70C hasta su utilización y determinación con la técnica de ELISA CRP (Latex) HS utilizando el kit establecido. (Ver anexo)

Unidades de medición: mg/mL.

Escala de medición: Con fines descriptivos cuantitativa y para fines de análisis será cualitativa nominal.

Valores: Se usó el valor un valor de corte de PRC-hs > 1.0 mg/mL, que corresponde al valor intermedio sugerido por CDC/AHA en el año 2003 como el marcador de riesgo cardiovascular. (Pearson et al. 107 (3): 499. (2003)

Fibrinógeno

Definición conceptual: Proteína, producida principalmente por el hígado y componente de la cascada de coagulación. Tiene una vida media de 100 horas durante las cuales se degrada lentamente en dímeros, perdiendo peso molecular y potencial aterogénico. Se presenta en forma soluble y por acción de la trombina se transforma en fibrina insoluble, siendo esta transformación el principal rol del fibrinógeno en el proceso de la coagulación. Se eleva en las enfermedades en que existen daño o inflamación de tejidos por lo que se conoce como reactante de fase aguda que promueve estados pro-trombóticos.

Actúa como ligando entre la molécula de adhesión intercelular-1 (MAI-1) y las células endoteliales. Se ha identificado como factor de riesgo cardiovascular independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Definición Operacional: Se tomará la muestra de sangre al paciente al inicio del estudio con ayuno estricto de 12 hrs y ser enviadas a la brevedad al laboratorio. Se utilizará para el fibrinógeno un tubo de tapa celeste de 2cc para procesamiento de pruebas de rutina básica de coagulación T.P, T.T.P.A. y Fibrinógeno. Todas las determinaciones que se realizan en coagulación deben ser tomadas hasta la marca indicada en el tubo, es decir, exactas. Como todas las muestras se tomarán con el sistema vacutainer en el laboratorio de investigación, es importante comenzar por los tubos con anticoagulante y agitarlos de inmediato.

Para ser centrifugados para la obtención del plasma citratado (1 parte de citrato de sodio 0.11 M y 9 partes de sangre). Este plasma se separa y se conserva a 4 0 C para ser procesado en el día. Su determinación se realizará con el kit establecido. (Ver anexo)

Unidades de medición: mg /ml.

Escala de Medición: Con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis es cualitativa dicotómica.

Valor normal: 200-400 mg/ dl.

VARIABLES CONFUSORAS

Hemoglobina Glicosilada A1c):

Definición conceptual: Porcentaje de glucosilación de hemoglobina. La Hemoglobina A (HbA) constituye el 90% de la hemoglobina del adulto y tiene 3 subunidades, A1a, A1b, A1c, de estas la más estable, que tiene una unión con la glucosa más específica es la fracción HbA1c donde se desarrolla una glucosilación irreversible no enzimática de la valina N-terminal de la cadena beta de la Hemoglobina. Este fenómeno ocurre en el eritrocito y depende de la concentración de glucosa con una duración de 120 días que es la vida media del eritrocito

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre venosa al paciente al inicio del estudio con ayuno estricto de 12 hrs y se enviarán al laboratorio. Se utilizará un tubo de tapa lila de 3 cc para su procesamiento. Como todas las muestras se tomaron con el sistema vacutainer en el laboratorio de investigación, se tomó y se mezcló de forma inmediata. Se procesó con el sistema Paragón y el lector Appraise 444800 (Beckman Instruments de México). Este instrumento es automatizado, para el análisis de las fracciones de la hemoglobina, cuyo procedimiento consiste en una cromatografía de intercambio de baja presión, conjuntamente con la diseminación de gradientes para separar subtipos de hemoglobina glicosilada de la sangre total. Las fracciones separadas de la hemoglobina se estudian por medio de la absorción de la luz en 415nm. El resultado de la cromatografía es registrado y almacenado en una computadora donde el programa Appraise 444800 realiza el análisis y genera un informe a la impresora. Todos los estudios fueron realizados con el mismo aparato, con los mismos reactivos y con el mismo operador.

Unidades de Medición: Porcentaje (%)

Escala de medición: Con fines descriptivos es cuantitativa.

Valor normal: 4.1 a 6.2%.

Colesterol total

Definición conceptual: Es una grasa o lipóide esencial para nuestro organismo y es indispensable para formar las membranas de las células, los ácidos biliares y hormonas de la corteza suprarrenal y de las glándulas sexuales. El hipercolesterolemia condiciona un estado de aterosclerosis.

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a al laboratorio para su procedimiento. Se utilizará un tubo de tapa roja de 3.5cc sin anticoagulante. (Ver anexo).

Unidades de medición: mg/ml

Escala de medición: Con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis es cualitativa dicotómica.

Valor normal: < 200 mg/dl.

Triglicéridos

Definición conceptual: Compuestos de tres ácidos grasos y un glicerol. Son los principales lípidos que transportan grasa neutra y se depositan en el tejido adiposo y muscular para su uso o almacenamiento. La hipertrigliceridemia conforma el modelo de dislipidemia del diabético tipo 2.

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a al laboratorio para su procedimiento. Se utilizará un tubo de tapa roja de 3.5cc sin anticoagulante. (Ver anexo).

Unidad de medición: mg/dl

Escala de medición: con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis cualitativo dicotómico.

Valor normal: < 150 mg/dl

Lipoproteínas de alta densidad de colesterol (HDL-c)

Definición conceptual: Son lipoproteínas de menor tamaño (diámetro de 5-12 nm) flotan por ultracentrifugación a una densidad de 1.063-1.21 gr/ml. Migran en la electroforesis en posición alfa -1. Están constituidas en un 15-25% de colesterol, 5-10% de triglicéridos, 20-30% de fosfolípidos y 50% de proteínas Apo A-I, A-II y Cs. La función de las lipoproteínas de alta densidad es transportar el colesterol hacia el hígado. Por ello, evitan, la posible formación de lesiones vasculares. La concentración normal del colesterol transportado en las HDL es de 35 a 60 mg/dl. Concentraciones menores a 35 mg/dl se consideran como un factor de riesgo.

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a al laboratorio para su procedimiento. Se utilizará un tubo de tapa roja de 3.5cc sin anticoagulante y se analizará por el método de colesterol oxidasa. (Ver anexo).

Unidad de medición: mg/dl.

Escala de medición: con fines descriptivos es cuantitativa y para fines del análisis es cualitativa dicotómica.

Valor normal: El valor recomendado para hombres de HDL-C ≥ 40 mg/dl y para las mujeres ≥ 60 mg/dl.

Lipoproteínas de baja densidad de colesterol (LDL-c)

Definición conceptual: Son lipoproteínas de mayor tamaño (diámetro de 17 a 27 nm) flotan a un rango de densidades de 1,019 a 1,063 gr/ml. Al estar oxidadas actúan inhibiendo el transporte de la arginina desde el plasma sanguíneo al endotelio vascular disminuyendo la síntesis de óxido nítrico. Se producen por degradación de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Y son las que más contribuyen a la disfunción endotelial y formación de placas de ateroma.

Definición operacional: Se tomó la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno previo de 12 hrs y se enviaron a al laboratorio para su procedimiento. Se utilizó un tubo de tapa roja de 3.5cc sin anticoagulante. Ver anexo).

Unidad de medición: mg/dl.

Escala de medición: con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis cualitativo dicotómico.

Valor normal: Hombres y mujeres diabéticos tipo2 < 100 mg/dl.

Perímetro de Cintura.

Definición conceptual: Es la circunferencia abdominal que predice la acumulación de grasa abdominal y por lo tanto visceral y que se asocia a un estado pro inflamatorio y de citotoxicidad que produce disminución en la secreción de adiponectina e incremento en la secreción de IL-6, factor de necrosis tumoral, resistina y leptina reduciendo la sensibilidad a la insulina.

Definición operacional: El perímetro de cintura se midió en el punto medio entre las espaldas ilíacas antero-superior y el borde costal inferior en espiración forzada y sin tener ropa ajustada. Se utilizó cinta métrica marca seca.

Unidad de medición: Cuantificada en centímetros (cm).

Escala de medición: con fines descriptivos es cuantitativa y para fines de análisis cualitativo dicotómico.

Valor normal: Perímetro de cintura en hombres ≤ 102 cm y en mujeres ≤ 88 cm.

Tratamiento médico

Definición conceptual: Medicamentos utilizados por el paciente para el control de su diabetes tipo 2 y de otras enfermedades concomitantes prescritos por un médico.

Definición operacional: Registro a través historia clínica de los medicamentos que el paciente toma (hipoglucemiante oral, insulina, estatinas, fibratos, anticoagulantes, antiagregantes).

Unidad de medición: número y tipo de medicamentos.

Escala de medición: Ordinal.

Edad

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, expresado en años, que se identificó en el expediente clínico a través de su número de cédula del paciente y que se confirmó por interrogatorio directo del mismo.

Unidad de medición: años.

Escala de medición: Cuantitativa Numérica

Género

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, así en los racionales como en los irracionales.

Definición operacional: Considerando las características fenotípicas del paciente y el expediente clínico se identificó a los pacientes como hombre o mujer.

Unidad de medición: Se consignó como femenino o masculino.

Escala de medición: Nominal dicotómica

CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo de estudio se apega a las normas institucionales, nacionales e internacionales para investigación en seres humanos. Se realizó, registró y reportó en cumplimiento de los principios de las buenas prácticas clínicas (BPC).

El consentimiento informado (CI) y su proceso cumple con leyes y regulaciones aplicables en México.

El CI documenta la información específica del estudio que el Investigador proporcionó al paciente.

Cada participante cuenta con copia de la carta de consentimiento informado que se incluye en el estudio.

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos, en su artículo 17 el presente estudio, dadas sus características se clasifica como de riesgo mínimo porque sólo se efectuaron estudios no invasivos (ecografía vascular) y la toma de muestras sanguíneas fue de < 30cc sin ninguna otra intervención.

En algunos casos el lubricante utilizado sólo ocasionó ligera sensación de frío lo cual remitió espontáneamente al término del estudio.

El protocolo de investigación cuenta con registro No. R 2009 3601-6 del comité Local de Investigación en Salud 3601.

RESULTADOS

Análisis de la muestra general y de los parámetros basales.

De la cohorte de pacientes con DT2 de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, se contactaron por teléfono aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y se sometieron al estudio aquellos que aceptaron participar. Se evaluaron 353 sujetos al estudio, la edad promedio de todos los participantes fue de 43.18 ± 8.26 años y el IMC fue de 29.08 ± 5.71 kg/m².

Del grupo inicial que cumplieron con los criterios de inclusión 237 pacientes (98 hombres y 139 mujeres) entre 20 y 60 años, se dividieron en tres grupos. Grupo I: formado por 125 sujetos sanos (78 mujeres y 47 hombres con rango de 20 y 58 años). Grupo II integrado por 78 pacientes que iniciaron la DT2 antes de los 40 (con promedio de 34.5 ± 5.3) años; fueron 44 mujeres y 34 hombres entre 22 y 50 años con tiempo de evolución de la enfermedad de 4.7 ± 3.08 años. El grupo III: después de los 40 (48.5 ± 3.9) años formado por 34 pacientes, 17 mujeres y 17 hombres entre 43 y 60 años y tiempo de evolución de 3.9 ± 3.29 años.

En la tabla 1 se muestra la distribución de los 237 sujetos analizados por grupos observando que el 44% de los pacientes del grupo II tenían obesidad (n=64), mientras que en el grupo III, el 45% (n=28); esta diferencia no fue significativa (p=0.756). El resto de los parámetros basales antropométricos y bioquímicos de los sujetos del estudio se describen en esta tabla.

La comorbilidad más frecuentemente hallada en esta muestra fue la hipertensión, en 13 (16.6%) pacientes del grupo II y 6 (17.6%) del grupo III; 6 (7.6%) con dislipidemia del grupo II y solo uno (2.9%) del grupo III con una diferencia significativa.

Cuando se compararon los grupos de acuerdo a las cifras de tensión arterial sistólica e IMC no hubo diferencias significativas entre los grupos II y III, pero sí entre el grupo I ($p < 0.002$). (Ver tabla 1).

La presión arterial diastólica fue similar en los tres grupos ($p = 0.34$). Solo un 25% de todos los sujetos evaluados presentaron un IMC $< 25.0 \text{ kg/m}^2$.

El 32.1% los pacientes del grupo II presentaron sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 kg/m^2) y el 53.8% obesidad (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$). Cursaron con obesidad abdominal el 19.2% de los hombres ($\geq 102 \text{ cm}$) y en mujeres ($\geq 88 \text{ cm}$) el 42,3%. En los pacientes del grupo III, 41.2% presentaron sobrepeso y obesidad el 44.1 %; el 23.5% de los hombres fueron portadores de obesidad de tipo abdominal y el 38.2% de las mujeres ($p < 0.001$).

El 8.5% del grupo I refirió antecedente de tabaquismo, en el grupo II el 10.9% y solo el 2.9% del grupo III con diferencias significativas ($p \leq 0.007$).

En relación al género y al antecedente de co-morbilidades la presencia de dislipidemia (TG elevados y HDL-C bajo) e hipertensión arterial mostraron diferencias entre los grupos ($p < 0.001$).

Solo el 7.7% de los pacientes que iniciaron la DT2 antes de los 40 años ya se sabían portadores de dislipidemia y 16.7% con HTA bajo tratamiento antihipertensivo; a diferencia del grupo III con 2.9% y 17.6% respectivamente.

Por otro lado, en los parámetros bioquímicos basales, los niveles de glucosa y HbA1c mostraron diferencias significativas siendo mayores en los que iniciaron antes de los 40 años. Hubo diferencia significativa en el HDL-C ($p < 0.05$) y TG ($p < 0.001$) con nivel más bajo de HDL-C y niveles más altos de TG en el grupo II.

En el resto de los parámetros bioquímicos no se observó diferencia (ver tabla 1).

Tabla 1.

Parámetros basales antropométricos y clínicos de la muestra inicial de acuerdo a la edad de inicio de la DT2 en medias (\pm DE), mediana (\pm rango intercuartil) o n (%) según sea el caso.

Variable	Diabetes de inicio antes de los 40 años (n=78)	Diabetes de inicio después de los 40 años (n=40)	Grupo Control (n=125)	p
Edad (años)	40 (20-50)	52.34 \pm 4.15	41.79 \pm 8.48	<0.001
Sexo (H/M) (%)	34/43 (44.2/55.8)	17/18 (48.6/51.4)	17/17 (50/50)	0.823
Tiempo de evolución (años)	4 (1-10)	2 (3-10)	----	<0.001
Peso (kg)	77.40 (37-134)	74.56 \pm 13.69	59.22 \pm 8.34	<0.001
Talla (cm)	1.61 \pm 0.09	1.58 \pm 0.07	1.59 \pm 0.77	0.225
IMC (kg/m ²)	30.78 \pm 5.69	29.96 \pm 5.27	23.09 \pm 1.99	<0.001
Perímetro de cintura (cm)	99.17 \pm 15.10	99.72 \pm 11.85	75.42 \pm 9.32	<0.001
TAS (mmHg)	112.6 \pm 14.34	113.11 \pm 13.46	102.26 \pm 8.15	<0.001
TAD (mmHg)	70 (60-96)	70 (50-90)	70 (60-80)	0.033
Uso de medicamentos:				
Hipoglucemiantes	55 (71.4)	25(71.4)	0	NS
Estatinas y Fibratos	12 (15.6)	6(17.1)	0	
Antihipertensivos	50 (64.9)	13(37.4)	0	
Antiagregantes	15 (19.5)	8(22.9)	0	
Antecedentes de				
Tabaquismo n (%)	8 (10.4)	2 (5.7)	0	NS
Dislipidemia y HTA	17 (22.1)	6 (17.4)	0	
Actividad Física n (%)	5 (6.5)	3 (8.6)	1 (2.9)	NS
Vida sedentaria n(%)	72 (93.5)	32 (91.4)	33 (97.1)	
Apego a la dieta n(%)	14 (18.2)	4 (11.4)	1 (2.9)	

Cuando se comparó el IMT de la carótida fue mayor en los grupos II y III vs el grupo I con diferencia significativa ($p < 0.001$). Se documentó la presencia de placa de ateroma en la arteria carótidas en 2.1% del grupo I, 10.3% del grupo II y 5.9% del grupo III.

El índice tobillo-brazo (ITB) fue mayor en el grupo I (1.1932 ± 0.12) vs Grupo II (1.0787 ± 0.13) y grupo III (1.1094 ± 0.14) ($p < 0.001$). Sin diferencias por sexo.

En el análisis bivariado, el antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial y dislipidemia mostro una relación significativa con el incremento de los valores del IMT. De igual manera el IMT con la edad, TAS, IMC, edad de inicio y el tiempo de evolución ($p < 0.05$).

Metabólicamente se observó una relación directa entre el IMT y la concentración de CT, HDL-C, TG y HbA1c, pero no con género, TAD, LDL-C y fibrinógeno (ver tabla 2).

Tabla 2. Parámetros bioquímicos y perfil inflamatorio de los participantes de acuerdo a la edad de inicio de la DT2 en medias (\pm DE), mediana (\pm rango intercuartilar) o n (%) según sea el caso.

Variable	Diabetes de inicio antes de los 40 años (n=78)	Diabetes de inicio después de los 40 años (n=40)	Grupo Control (n=125)	p
Glucosa (mg/dL)	174 (72-387)	134 (56-350)	85.50 (74-100)	<0.001
Colesterol Total (mg/dL)	200 (99-428)	207.17 \pm 38.92	184.85 \pm 32.50	0.098
Triglicéridos (mg/dL)	187 (76-1784)	214 (93-1239)	104 (43-423)	0.004
C-HDL (mg/dL)	37 (22-80)	41.09 \pm 12.04	52.94 \pm 18.24	<0.001
C-LDL (mg/dL)	108.20 \pm 40.67	113.97 \pm 35.16	105.95 \pm 30.17	0.642
HbA1c (%)	8.41 \pm 2.58	7.0 (4.10-15.70)	5.59 \pm 0.41	<0.001
Leptina (ng/mL)	10.91 (0.1-26.8)	10.98 (7.7-11.7)	3.75 (0.5-7.7)	<0.001
Adiponectina (ng/mL)	4.58 (1.3-10.3)	4.49 (4.4-7.6)	7.62 (2.7-15.1)	<0.001
Resistina (pg/mL)	1390.6 (131.1-2000)	1540.4 (502.8-2011.5)	565.44 (194.2-2000)	<0.001
Interleucina-6 (pg/mL)	562.28 (83.05-923.71)	562.28 (197.54-662.90)	184.96 (9.41-630.96)	<0.001
Interleucina-4 (pg/mL)	176.94 (2.0-440.1)	212.03 (36.6-1036.7)	19.02 (1.5-422.6)	<0.001
Interleucina-1 β (pg/mL)	425.68 (7.63-760.22)	465.03 \pm 142.11	47.53 (11.79-374.21)	<0.001
Fibrinógeno (mg/dL)	373.08 \pm 74.72	368.97 \pm 76.79	322.26 \pm 59.04	0.003
Proteína C Reactiva Ultrasensible (mg/dl)	2.49 (0-21.7)	2.09 (0.04-16.91)	2.20 (0.12-5.8)	0.008

Al analizar el IMT en relación al número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), observamos que conforme aumenta la edad y el número de FRCV hay un incremento progresivo del IMT.

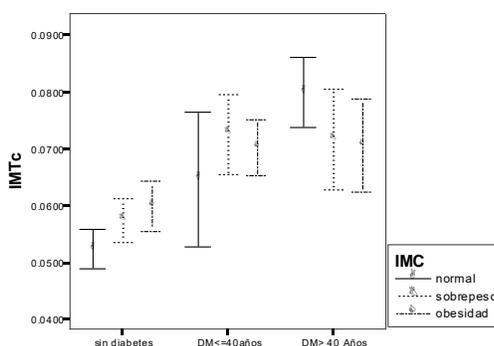
En los sujetos con diabetes hay 1.99 más riesgo de presentar incremento en el IMT en comparación con sujetos sin diabetes independientemente de la edad actual del sujeto.

En los pacientes con diabetes y sobrepeso existe 1.93 veces más riesgo de incremento en el grosor de la íntima-media de la carótida vs aquellos con peso normal y sin diabetes, lo cual se incrementa a 3.36 cuando se tiene obesidad y de 4.46 veces más riesgo cuando se agrega la presencia de hipertensión y dislipidemia y si tomamos en cuenta el tiempo de evolución de la DT2 el riesgo fue de 1.39. (Ver Tabla 3)

Tabla 3.
Parámetros del ultrasonido vascular de los participantes de acuerdo a la edad de inicio de la DT2 en medias (\pm DE), mediana (\pm rango intercuartilar) o n (%) según sea el caso.

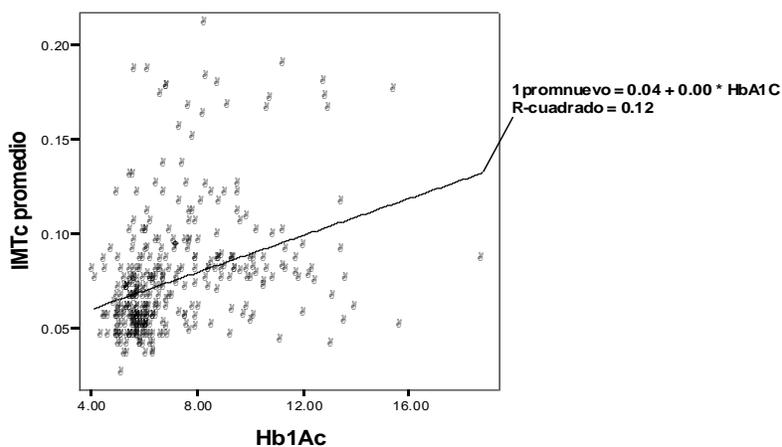
Variable	Diabetes de inicio antes de los 40 años (n=78)	Diabetes de inicio después de los 40 años (n=40)	Grupo Control (n=125)	<i>p</i>
Grosor Intima-media de la carótida (IMTc) (mm)	0.705 \pm 0.164	0.716 \pm 0.146	0.499 \pm 0.081	<0.001
Índice Tobillo-brazo (ITB)	1.06 \pm 0.12	1.08 \pm 0.12	1.20 \pm 0.10	<0.001
Placas de ateroma n(%)	8 (10.4%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	

Al analizar los grupos de acuerdo al grosor de la íntima media de la carótida común, encontramos diferencia significativa ($p < 0.001$) cuando se comparó los grupos II y III vs el grupo I. Al correlacionar el incremento del IMTc con el índice de masa corporal, encontramos una relación directa en el grupo control sano y los pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano, al estratificarlo de acuerdo a la presencia de sobrepeso u obesidad, e inversamente proporcional en el grupo con diabetes después de los 40 años. (Ver Grafica 1)



Al analizar el IMTc con el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes, de acuerdo a las cifras de HbA1c, se encontró una correlación leve ($R^2 = 0.12$). Como se muestra en la siguiente gráfica.

Gráfica 2. Correlación de IMTc con nivel de HbA1c.



Se documentó la presencia de placa de ateroma en las arterias carótidas en 2.1% del grupo I, 10.3% del grupo II y 5.9% del grupo III.

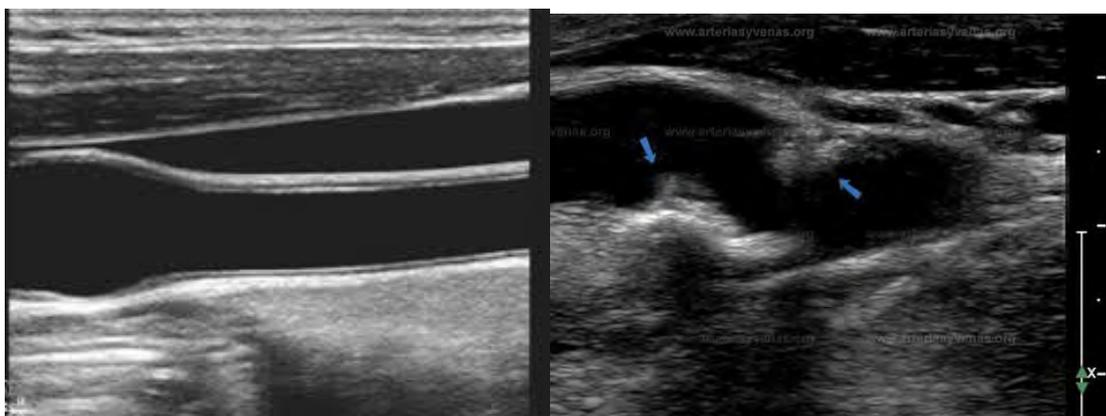


Fig.1 GROSOR INTIMA-MEDIA DE LA CAROTIDA Y PLACA DE ATEROMA

El índice tobillo-brazo (ITB) fue mayor en el grupo I (1.1932 ± 0.12) vs Grupo II (1.0787 ± 0.13) y grupo III (1.1094 ± 0.14) ($p < 0.001$); sin diferencias en género.

Tabla 3.

Parámetros del ultrasonido vascular de los participantes de acuerdo a la edad de inicio de la DT2 en medias (\pm DE), mediana (\pm rango intercuartilar) o n (%) según sea el caso.

Variable	Diabetes de inicio antes de los 40 años (n=78)	Diabetes de inicio después de los 40 años (n=40)	Grupo Control (n=125)	<i>p</i>
Grosor Intima-media de la carótida (IMTc) (mm)	0.705 \pm 0.164	0.716 \pm 0.146	0.499 \pm 0.081	<0.001
Índice Tobillo-brazo (ITB)	1.06 \pm 0.12	1.08 \pm 0.12	1.20 \pm 0.10	<0.001
Placas de ateroma n(%)	8 (10.4%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	

Tabla 4. Distribución percentilar del IMTc y velocidades de flujo (VSF= Velocidad Sistólica Final y VSD= Velocidad Diastólica Final de la Carótida Común)

	Percentilas	DT2 <40 años n=78	DT2>40 n=40	Grupo Control n=125
IMTc (mm)	33	0.600	0.650	0.450
	66	0.780	0.792	0.550
	99	1.100	1.050	0.750
VSF (cm/seg)	33	68	69.6	69.4
	66	79	78.4	82.5
	99	106.1	100.5	110.5
VSD (cm/seg)	33	21.6	22.7	20.4
	66	27.6	32.5	27.1
	99	50.7	44.1	66.0

En el análisis bivariado, el antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial y dislipidemia mostro una diferencia significativa con el incremento de los valores del IMT. De igual manera el IMT con la edad, TAS, IMC, edad de inicio y el tiempo de evolución ($p < 0.05$). Metabólicamente se observó una relación directa entre el IMT y la concentración de CT, HDL-C, TG y HbA1c, pero no en relación con género, TAD, LDL-C y fibrinógeno (ver tabla 3). Al analizar el IMT en relación al número de de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), observamos que conforme aumenta la edad y el número de FRCV hay un incremento progresivo del IMT. (Ver Gráfica 1 a 4)

En los sujetos con diabetes hay 1.99 más riesgo de presentar incremento en el IMT en comparación con sujetos sin diabetes independientemente de la edad actual del sujeto.

El grosor de la íntima-media de la carótida como predictor de riesgo en los pacientes con diabetes y sobrepeso fue 1.93 veces más riesgo que aquellos con peso normal y sin diabetes, lo cual se incrementa a 3.36 cuando se tiene obesidad y a 4.46 cuando se agrega la presencia de hipertensión y dislipidemia y si tomamos en cuenta el tiempo de evolución de la DT2 el riesgo fue de 1.39. (Ver Tabla 3).

Varias variables se asociaron significativamente con el IMTc y el ITB, pero no con las velocidades de flujo (tabla 5). El tiempo de evolución y perímetro de cintura mostró una asociación moderada con el IMTc; y la HbA1c, tiempo de evolución, fibrinógeno y perímetro de cintura con el ITB. En el análisis multivariado se mantuvieron significativas de manera independiente para ITB solo el tiempo de evolución (beta 0.344 con EXP(B) de 1.411 ($p < 0.001$, I.C.95%: 1.163-1.712) ($r^2 = -0.547$, $p < 0.01$), fibrinógeno con beta de 1.656, EXP(B) 5.239 ($p = 0.010$; I.C.95% 1.495-18.360) ($r^2 = 0.314$, $p < 0.01$); pero se pierde para HbA1c con una beta de 0.502, EXP(B) 1.653 ($p = 0.070$; I.C. 95% 0.643-4.246) ($r^2 = -0.302$, $p < 0.01$) y el perímetro de cintura con una beta de 1.031, EXP (B) 2.804 ($p = 0.065$, I.C. 95% 0.846-9.297) ($r^2 = -0.384$, $p < 0.01$).

En cambio, para el IMTc en el multivariado el tiempo de evolución y la edad de inicio se mantuvieron significativas de manera independiente (beta 0.281 con EXP(B) de 1.324 ($p = 0.019$, I.C.95%: 1.046-1.675) ($r^2 = 0.480$, $p < 0.01$) y (beta 0.772 con EXP(B) de 2.164 ($p = 0.006$, I.C.95%: 1.242-3.771) ($r^2 = 0.479$, $p < 0.01$) respectivamente.

DISCUSION

En la última Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT 2006), se confirma que la prevalencia de diabetes en la población adulta en México es de 14.1%. En el grupo entre 20 y 40 años el 5.8% de los individuos están afectados, lo que representa el 20.6% de todos los casos de diabetes. ¹²

Este grupo de pacientes se caracteriza por una mayor prevalencia de obesidad, una marcada deficiencia en la secreción de insulina y la presencia de resistencia de la misma, perpetuada por un estado de hiperglicemia persistente y una pobre respuesta al ejercicio aeróbico al compararlo con sujetos con DT2 de inicio posterior y sujetos obesos no diabéticos. ¹¹

Este incremento es atribuible a los cambios en el estilo de vida de la sociedad moderna con mayor sedentarismo y al incremento en un 70% de la obesidad en adultos entre 18-29 años, que condiciona un incremento en paralelo de la DT2 en esta población, incluyendo en la actualidad a niños y adolescentes. ⁸

La evidencia más reciente sugiere que la DT2 de inicio temprano es un fenotipo de enfermedad más agresiva que la de inicio tardío con un mayor desarrollo de complicaciones de tipo cardiovascular. ¹⁴

La escasez todavía de ensayos clínicos en esta población, ha permitido hasta el momento actual que el juicio clínico establezca el tratamiento y las medidas de prevención de sus complicaciones. Por lo que establecer las características de esta población, su historia natural, y sus principales complicaciones cardiovasculares permitirán establecer el verdadero riesgo cardiovascular global de ellos y poder crear guías de manejo que lo disminuyan.

Este estudio confirma que una parte importante de nuestra población con DT2 de inicio temprano presentan mayor sobrepeso y obesidad en comparación al grupo de inicio posterior con un $p < 0.001$.

La obesidad predominante es de tipo visceral con un perímetro de cintura (PC) mayor dentro del grupo de pacientes con DT2 comparado con el grupo control ($p=0.04$) pero paradójicamente sin significancia entre el grupo II y III. Este hecho se puede deber a que, por un lado, al grado de dispersión de la distribución de los valores del PC en el grupo de mujeres con DT2 de inicio tardío fue mayor.¹⁶

Por otro lado, al analizar el estado metabólico entre los grupos encontramos la presencia de una dislipidemia caracterizada por menores niveles de HDLc y triglicéridos más altos en los pacientes con DT2 de inicio temprano comparado con el grupo de inicio más tardío. Confirmando lo observado por Haffner y destacando la presencia de concentraciones de LDLc ligeramente elevadas o incluso en valores normales.²⁵

Desde un punto de vista teórico, la presencia de perfil lipídico proaterogénico mayor en los pacientes con DT2 de inicio temprano debe acompañarse de elevación de marcadores séricos de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), SP-selectina y SE-selectina como se refiere en otros estudios.

En cambio, en nuestro estudio si bien es cierto que encontramos diferencias significativas en las interleucinas, PCR-hs, VCAM, ICAM y fibrinógeno al comparar el grupo I contra el II y III. No logramos documentar diferencias entre la DT2 de inicio temprano del inicio tardío, probablemente porque se incluyeron en el grupo II a pacientes con DT2 con menos de un año de evolución.⁶⁵

Otro aspecto importante del estudio fue determinar si los sujetos de inicio temprano estaban propensos a tener múltiples factores de riesgo que los colocaran en un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular ya que como se sabe durante el proceso de aterosclerosis que inicia en la infancia a la edad adulta temprana la tasa de progresión es determinada por el número de factores de riesgo (DT2, HAS, tabaquismo, obesidad y dislipidemia aterogénica).⁴¹

La presencia de estos factores de riesgo cardiovascular puede potencialmente conducir al desarrollo de una enfermedad cardiovascular prematura en pacientes diabéticos jóvenes. En relación con el número de FRCV en nuestro estudio no se encontraron diferencias entre los grupos II y III, pero sí en relación al antecedente del hábito tabáquico (8.9 vs 2.9%). Y donde establecimos la importancia del tabaquismo en el desarrollo de aterosclerosis en este grupo de pacientes.

El desarrollo de un fenotipo de aterosclerosis más acelerada en los pacientes con DT2 de inicio temprano ha condicionado la búsqueda por parte de los clínicos de un cribado no invasivo que pueda detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular y medir la aterosclerosis en individuos asintomáticos. Los datos sugieren que la medición no invasiva del Grosor Intima-media de la Carótida (IMTc) y el Índice tobillo-brazo (ITB) son técnicas que se relacionan entre sí y que probablemente valoren el mismo proceso aterosclerótico desde diferentes ópticas, permitiendo así una orientación precoz y no invasiva del riesgo cardiovascular del paciente con factores de riesgo asintomático.

Así mismo son técnicas de seguimiento de tratamientos de prevención primaria con una importante repercusión social y económica en los próximos años.^{83,84}

La American Heart Association (AHA) desde 2008 recomienda la utilización de la ecocardiografía carotídea en pacientes seleccionados de riesgo global intermedio y propone que, en caso de documentar patología, se considere al paciente de alto riesgo (incidencia de cardiopatía isquémica del 3% o más al año) o equivalente a prevención secundaria.

Grandes estudios prospectivos en individuos asintomáticos de más de 45 años de edad han demostrado de modo concluyente que el IMTc es un factor de riesgo independiente de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y accidente vascular cerebral. Así mismo la presencia de placas de ateroma incrementa el riesgo relativo de complicaciones clínicas de aterosclerosis hasta 5 veces más allá del valor predictivo de los factores de riesgo tradicionales.⁸⁸

Nuestro trabajo es uno de los primeros que utiliza la cuantificación del IMTc e ITB en pacientes con DT2 menores de 40 años para estratificarlos considerando que solo por la edad son considerados de bajo riesgo. ⁹¹

El estudio determino los valores de IMTc medio de la pared posterior de la carótida común en sujetos sanos de nuestra población (0.58cm). Valor dentro del rango de 0.25 a 1.5 cm referido en el Cardiovascular Health Study, como grupo de riesgo bajo para desarrollo de infarto e ictus (1.1%/año). ⁹⁶

En nuestro estudio se observó que los pacientes con DT2 mostraron valores de IMTc medio altos más altos en comparación con el grupo control, pero sin diferencias entre los grupos II y III (0.70 ± 0.16 vs 0.72 ± 0.14 mm).

Al analizar las placas de aterosclerosis a nivel carotideo el 13% de la población con DT2 de inicio temprano presento placas de ateroma en comparación con el de inicio tardío con una diferencia significancia (0.02%). Este porcentaje es inferior al encontrado por otros autores como Soriano que encontró 23.3% en individuos sanos con diversos FRCV.

Este incremento del IMTc y la existencia de placa carotidea estenótica o no estenótica se ha asociado en varios estudios a un incremento de 3 veces el riesgo relativo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM), y cada incremento de 0.11 mm de IMTc se asocia a un incremento del riesgo de IAM en un 11%. ⁹⁸

Existen varios estudios donde han demostrado el IMTc está relacionado con la edad, PAS, diabetes, concentración de LDLc y tabaquismo entre otros.

Nuestros resultados son concordantes con los estudios clásicos documentando una correlación lineal entre el número de factores de riesgo y el incremento en el IMTc en los 3 grupos. Sin encontrar diferencia estadística en los grupos II y III.

Los sujetos sin FRCV mostraron IMTc entre 0.53 ± 0.11 mm en comparación con los sujetos con más de seis factores de riesgo donde el IMT fue de 0.76 ± 0.04 mm ($p < 0.001$).

El análisis multivariado muestra un incremento del IMTc más severo en pacientes con antecedente de tabaquismo en forma significativa ($p < 0.05$).

Confirmando la importancia de este factor de riesgo independiente en el desarrollo de aterosclerosis manifestado por el incremento en el IMTc.⁹⁹

La Hipertensión Arterial Sistémica (HTA) se ha relacionado en forma significativa con la presencia de aterosclerosis subclínica.

La proporción de individuos en nuestro estudio con HTA fue mayor en los pacientes con DT2 de inicio temprano en comparación con el grupo de inicio posterior, pero no de forma significativa ($p=0.35$). Por otro lado, el tiempo de evolución de la HTA fue ligeramente superior en los pacientes con DT2 de inicio posterior. La mayoría de los pacientes hipertensos en ambos grupos estaban en tratamiento con un solo fármaco antihipertensivo. El escaso número de individuos medicados es algo mayor en el grupo de DT2 de inicio temprano vs DT2 de inicio tardío.

Pero el aumento del IMTc en nuestro estudio solo se asoció estadísticamente con el incremento en la PAS, independiente del grado de control antihipertensivo como ya se ha demostrado en otros estudios. Este efecto fue observado independiente de los niveles de lípidos, lo que sugiere que además del daño endotelial, existe otro mecanismo involucrado en el acumulo de lípidos en la pared arterial.⁹⁹

Por otro lado, la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la proteína C-reactiva ultrasensible es un marcador inflamatorio y es una predictor de eventos CV futuros tanto en hombres como en mujeres. En este estudio demostramos que el IMTc aumenta de acuerdo al número de FRCV tradicionales y se asocia al aumento directo en los niveles de PCR-hs (inflamación subclínica), sugiriendo un aumento del riesgo aterosclerótico.

Nuestros pacientes mostraron concentraciones elevadas de PCR-hs por arriba del punto de corte de PCR-hs >2.0 mg/L, que corresponde al valor intermedio sugerido por CDC/AHA en el año 2003 como valor elevado de este marcador. El grupo de pacientes con DT2 de inicio temprano mostró concentraciones 4.1 ± 4.1 mg/dl en comparación al grupo de inicio tardío con 3.56 ± 3.81 que confirma la utilidad de este marcador para categorizar mejor el riesgo de ECV en cada individuo, sobretodo en sujetos de riesgo intermedio como lo ha sugerido la AHA.

Sin encontrar diferencias significativas entre estos dos grupos. Probablemente por el tiempo de evolución y porque no se realizó el ajuste por uso y tipo de medicamentos.

Teóricamente los pacientes con DT2 de inicio temprano están más propensos a tener pobre control de su glucosa en ayuno en relación a la DT2 de inicio posterior como se postula en los estudios de Song y Hardisty presagiando en este grupo de pacientes un mayor número de complicaciones de tipo cardiovascular. En este estudio se pone de manifiesto que la mayoría de los pacientes tenían una HbA1c por arriba de los 7.5%. que menos de la mitad de los hipertensos y dislipidemicos no eran conocidos, y la mitad de los pacientes estaban mal controlados.

En la actualidad se conoce que los pacientes con obesidad, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria cursan con niveles bajos de adiponectina. Estudios transversales muestran que concentraciones bajas ($\leq 4.5\mu\text{g/ml}$) están relacionadas con un perfil de riesgo adverso. El estudio encontró que las concentraciones de adiponectina están bajas en los pacientes en relación al grupo control e inversamente relacionadas con las concentraciones PCR-hs y a la obesidad abdominal. También se observó una correlación inversa entre la adiponectina y las lipoproteínas, sobre todo con la concentración de HDL-c. Pero al comparar la adiponectina entre el grupo II y III no se encontró diferencias significativas.

En relación al ITB su utilidad es aceptada para la evaluación de la EAP subclínica. Ha demostrado ser importante predictor de enfermedad vascular en otros territorios, de tal manera que un ITB bajo ≤ 0.9 o >1.3 ó 1.4 se asocia a mayor mortalidad para cardiopatía isquémica, y en menor medida para enfermedad cerebrovascular.

El ITB es dependiente también de FRCV clásicos, principalmente la edad, diabetes y el hábito tabáquico. Comparado con la arteriografía de miembros inferiores (patrón de oro), el ITB tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar la existencia de EAP.

El ITB en los pacientes fue menor en comparación con el grupo control; presentando una diferencia significativa ($p=0.003$). La edad y el ITB, mostraron una relación inversa débil sin significancia estadística en los tres grupos. En los exfumadores, el número de individuos con ITB bajo fue mayor; pero sin significancia estadística al comparar el grupo II del III.

Al igual que sucedió con el hábito tabáquico, la proporción de pacientes con DT2 de inicio temprano que mostraron un ITB <0.9 fue superior en comparación con el grupo de inicio posterior. Se observó una relación débil positiva y estadísticamente significativa con el tratamiento antihipertensivo y con la PAS. ($p=0.054$)

Los niveles de glucosa tuvieron una relación débil positiva y estadísticamente significativa con el ITB ($p=0.02$).

La mayoría de los pacientes que estaban con dislipidemia en el momento del estudio presentaron valores de ITB normales, mientras que ninguno obtuvo un valor de ITB <0.9 .

Respecto a los diversos parámetros inflamatorios los grupos II y III mostraron una relación inversa, aunque fuera débil con un ITB ≤ 0.09 . Además, con respecto a la PCRhs, no mostró ninguna relación con los valores obtenidos de ITB en ningún de los grupos.

La importancia del tiempo de evolución en nuestro estudio se observó tanto para el IMTc como para el ITB mostrando una relación inversa con el ITB y positiva con el incremento en el IMTc, además de la presencia de placas de ateroma.

En el análisis multivariado el incremento en el IMTc y la disminución del ITB, mostro que el tiempo de evolución de la Diabetes tipo 2 fue la variable que más se asoció. Resultados similares se han puesto de manifiesto por otros autores.

Al final cuando correlacionamos el ITB con el IMTc en los pacientes se demostró una relación inversa entre ellos con una significancia estadística ($r=-0.27$).

El estudio demostró que el tiempo de evolución, los niveles de glucosa, colesterol y la obesidad se asociaron al incremento del IMTc y a la disminución de ITB en ambos grupos.

El estudio de ultrasonido es una herramienta no invasiva, con pocas molestias en su realización y con un tiempo de exploración corto para la obtención del GIM, de utilidad en el diagnóstico temprano del aterosclerosis subclínica en pacientes con diabetes.

CONCLUSIONES

El Grosor intima media de la carótida fue mayor en pacientes diabéticos tipo 2 comparado con los sujetos sanos. El ITB fue menor en el grupo de diabéticos comparado con el grupo sano, pero ente ambo grupos no se observó diferencia significativa.

El tiempo de evolución fue el factor que mayor influyó en el incremento del grosor intima media en ambos grupos. Los niveles de colesterol, de glucosa y el sobrepeso con obesidad fueron significativamente mayor en el grupo de diabéticos que iniciaron antes de los 40 años.

El estudio de ultrasonido es útil en la determinación del IMtc y el ITB como un método no invasivo capaz de proporcionar información valiosa en pacientes con factores de riesgo como la Diabetes para documentar la presencia de aterosclerosis en estadios clínicos tempranos donde aún no hay síntomas permitiendo que estos pacientes sean tratados de manera más agresiva con el fin de proporcionarles un mejor pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 prevalence, numerical estimates, y las proyecciones. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. *Diabetes Atlas*, third edition. International Diabetes Federation Brussels 2006, pp332
3. Aguilar-Salinas Carlos A, Velázquez Monroy O, Gómez Pérez FJ, González Chávez Antonio, Lara Esqueda A, Molina Cuevas V, Rull-Rodrigo JA, Tapia Conyer R. Characteristics of patients with type 2 diabetes in México. *Diabetes Care* 2003; 26:2021-2026.
4. Jotham Suez, Tal Korem, David Zeevi, Gili Zilberman-Schapira, Christoph A. Thaiss, Ori Maza, David Israeli, Niv Zmora, Shlomit Gilad, Adina Weinberger, Yael Kuperman, Alon Harmelin, Ilana Kolodkin-Gal, Hagit Shapiro, Zamir Halpern, Eran Segal & Eran Elinav. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* DOI: 10.1038/nature13793
5. Esparza-Romero, J., Valencia, M.E., Urquidez-Romero, R., Chaudhari, L.S., Hanson, R.L., Ravussin, E., Knowler, W.C., Period: The Maycoba Project (Abstract) 2012; *Diabetes* 61(Suppl 1): A351-352.
6. Kitagawa T., Owada M, Urakami T, Yamanchi K. Increased Incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children. Bennett, P.H., y Schulz, L.O. Environmentally-driven Increases in Type 2 Diabetes Prevalence in Mexican Pima Indians and “Blancos” over a 15-Year period correlates with an increased intake of animal protein and fat. 1998; *Clin Pediatr*;37: 111-116
7. Goran Michael I, Geoffd D.C. Ball, Cruz I. M. Obesity and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(4):1417–1427.
8. Aguilar-Salinas Carlos A, Rojas Rosalba, Gómez-Pérez Francisco J, García Eduardo, Valles Victoria, Rios-Torres Juan M, Franco Aurora, Olaiz Gustavo, Sepúlvera Jaime, Rull Juan A. Prevalence and Characteristic of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico. *Am J Med.* 2002; 113:569-574.
9. Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders, Sicree Richard. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030.

10. Olaiz-Fernández Gustavo, Rojas Rosalba, Aguilar-Salinas C.A., Rauda Juan, Villalpando Salvador. Diabetes Mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública Mex* 2007; 49 supl 3: S331-S337.
11. Aguilar-Salinas Carlos A. Reyes Rodríguez E, Ordoñez-Sánchez, Arellando Torres M, Ramírez-Jiménez S, Martínez Francois JR, Domínguez López A, et al. Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:220-226.
12. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006 p 97-103
13. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19a ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
14. Yang A. Doria, Malecki M, Scotti S, Dreyfus J, O'Keeffe C, Orba T, Warram JH, Krolewski AS. Phenotypic characteristics of early-onset autosomal-dominant type 2 diabetes unlinked to known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes. *Diabetes Care.* 1999 Feb; 22(2):253-61.
15. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure or both? *Diabetes Care* 2005; 28:638-44.
16. Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J Pediatr* 2004; 144:656-9.
17. K.F. Petersen, D. Befroy, S. Dufour, J. Dziura, C. Ariyan, D.L. Rothman. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, 2003, (300) 12: 1140-1142.
18. ¿Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 2003; 52 : 1-8.
19. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106:453-458.
20. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:1225-1236.

21. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl): S49-S57.
22. Barrett SC, Huffman FG, Johnson P, Campa A, Magnus M, Ragoobirsingh D. A cross-sectional study of Jamaican adolescents' risk for type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *BMJ Open*. 2013; 3(7):1-9
23. Dagenaris Gilles R, St-Pierre Annie, Gilbert Patrick, Lamarche Benoit, Després Jean-Pierre, Bernard Paul-Marie, Bogarty Peter. Comparison of prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease. *CMAJ*. 2009; 180 (1):40-7.
24. Coccheri Sergio. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in Diabetes Mellitus. *Drugs* 2007; 67 (7). 999-1021.
25. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23; 339(4):229-34.
26. Evans Josie M, Wang Jixian, Morris Andrew D. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002 Apr 20; 324: 1-5
27. Sánchez-Reyes L, Fanghanel Guillermo, Márquez Cid M, Salazar Rocha R, Labastida Sánchez C. Solís-Pérez A, Tusie Luna MT. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo "MODY". *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2001; 9 (1): 5-11
28. Yoo S, Nicklas T, Baranowski T, Zakeri IF *et al*. Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:841-8
29. Richard J.Johnson, Santos E. Perez-Pozo, Yuri Y. Sautin, Jacek Manitius, Laura Gabriela Sanchez-Lozada, Daniel I. Feig, Mohamed Shafiu, Mark Segal, Richard J. Glassock, Michiko Shimada, Carlos Roncal, and Takahiko Nakagawa. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes. *Endocrine reviews* 2009; 30: 96-116.

30. West Nancy A, Hamm Richard F, Mayer-Davis Elizabeth J, D Agostino Jr Ralph B, Marcovina M. Santica, Liese Angela D, Zeitler S. Philip, Daniels R. Stephen, Dabelea Dana. Cardiovascular risk factors among young with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:175-180.
31. Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA *et al.* Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281:727-35.
32. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS *et al.* Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292:927-34
33. Xu H, Song Y, You NC, Zhang ZF, Greenland S, Ford ES, *et al.* Prevalence and clustering of metabolic risk factors for type 2 diabetes among Chinese adults in Shanghai, china. *BMC Public Health*. 2010; 10:683-90.
34. Sanchez Recalde Angel, Kaski Juan Carlos. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y future. *Rev. Esp Cardiol* 2001; 54:751-763.
35. Takenaka, Katsuhiko; Yamagishi, Sho-ichi; Matsui, Takanori; Nakamura, Kazuo; Imaizumi, Tsutomu. Role of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Thrombogenic Abnormalities in Diabetes. Current Neurovascular Research, 2006; 3, (1): 73-77.
36. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-68.
37. Khaled A. Ahmed, Sekaran Muniandy, and Ikram S. Ismail. Type 2 Diabetes and Vascular Complications: A pathophysiologic view. *Biomedical Research* 2010; 45(2): 141-146.
38. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 37(6):419-424.

39. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):57-65.
40. *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care* 2018; 41(supplement 1): s1-s2. <https://doi.org/10.2337/dc18-sint01>
41. Soon H. Song, Trevor A Gray. Management of type 2 diabetes and lipids: a critique of the NICE guidelines 2008. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2009;19 (9):69-74
42. Carmena R. Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008; 8:19C-26C.
43. Assmann G, Shulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle aged men. *Am J Cardiol*. 1996; 77:1179-1184.
44. Kaplan M¹, Aviram M, Hayek T. Oxidative stress and macrophage foam cell formation during diabetes mellitus-induced atherogenesis: role of insulin therapy. *Pharmacol Ther*. 2012;136(2):175-85.
45. Diabetic dyslipidemia: Causes and consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86, (3), 1. 965-971.
46. A. P. Kengne, A. Patel, F. Barzi, K. Jamrozik, T. H. Lam, H. Ueshima, T. Ohkubo, X. H. Fang, H. C. Kim, M. Woodward. Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Diabetologia* 2007;50 (11):2289–2297.
47. Mauriege P, Bernard PM, Despres JP. et al. Low-Density Lipoprotein Subfractions and the Long-Term Risk of Ischemic Heart Disease in Men: 13-Year Follow-Up Data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 553 - 59.
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670–1681.

49. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: 2-11
50. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17:238-46.
51. Chirieac DV, Chirieac LR, Corsetti JP, Cianci J, Sparks CE, Sparks JD. Glucose-stimulated insulin secretion suppresses hepatic triglyceride-rich lipoprotein and apoB production. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2000;279: E1003-E1011.
52. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001; 135:447-59.
53. Lamarche B, Rashid S, Lewis GF: HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clin Chem Acta*. 1999; 286:145-61.
54. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública.
55. Shalini Vermaa M, Ejaz Hussain b. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11 (1): 73-79.
56. Claire M. Steppan, Shannon T. Bailey, Savitha Bhat, Elizabeth J. Brown, Ronadip R. Banerjee, Christopher M. Wright, Hiralben R. Patel, Rexford S. Ahima, Mitchell A. Lazar. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409, 307–312.
57. Francisco López-Jiménez, Mery Cortés-Bergoderi. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-9
58. Manuel Ros Pérez, Gema Medina-Gómez. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 360-9.
59. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *International Journal of Endocrinology*. 2013; doi:10.1155/2013/678159.

60. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med*. 2009 Aug; 8(41):55-60.
61. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 15, 314 (1):1-16.
62. Odrowaz-Sypniewska G. Markers of pro-inflammatory and pro-thrombotic state in the diagnosis of metabolic syndrome. *Adv Med Sci*. 2007; 52:246-50.
63. Gilberto Paz-Filho, Claudio mastronardi, Carina Bertoldi Franco, Kevin Boyang Wang, Ma-li Wong. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implication. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012; 56 (9): 597-607.
64. Katherine Esposito, Francesco Nappo, Raffella Marfella, Giugliano Giovanni, Giugliano Francesco, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. *Circulation* 2002; 106: 2067-2072.
65. Gerszten Robert E., Yaw-Chyn Lim, Han T. ding, Karen Snapp, Geoffrey Kansas, David A. Dichek, Carlos Cabañas, Francisco Sánchez-Madrid, Michael A. Gimbrone, Jr, Anthony Rosenzweig, Francis W. Luscinskas. Adhesion of Monocytes to Vascular Cell Adhesion Molecule-1-Transduced Human Endothelial Cells. *Circ Res*.1998; 82:871-878.
66. Hogg N. Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte traffickins. *Immunology today* 1995;16: 327–9.
67. Flores M, Barquera S, Carrion C, Rojas R, Villalpando S, Olaiz-Fernández G, González-Villalpando C. Concentraciones de proteína C reactiva en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Pública Mex* 2007; 49 supl 3: S348-S360.
68. Park Robert, Detrano Robert, Min Xiang, Paul Fu, Ibrahim Youhanna , LaBree Laurie , Azen Stanley. Combined Use of Computed Tomography Coronary Calcium Scores and C-Reactive Protein Levels in Predicting Cardiovascular Events in Nondiabetic Individuals. *Circulation* 2002; 106:2073-2077.
69. Tracy R, Lemaitre R, Psaty by col: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Atheroscl Thromb Vasc Bio/* 1997; 17: 1121-1127

70. Blüher M¹, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(9):534-7.
71. Stejskal D, Adamovská S, Bartek J, Juráková R, Prosková J. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003;147(1):63-9.
72. Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, Haghi-Aminjan H, Raeis-Abdollahi E, Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. *Pharmacol Res*. 2018;129:44-55.
73. Shenghan Lai, Elliot K. Fishman, Hong Lai., Harpreet Pannu, Barbara Detrick. Serum IL-6 Levels are Associated with Significant Coronary Stenosis in Cardiovascularly Asymptomatic Inner-City Black Adults in the US *Inflamm Res*. 2009; 58(1): 15–21.
74. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2062-8.
75. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;94(2):885-91.
76. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, Zhang C. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res*. 2006 7;99(1):69-77.
77. Dimeller Stefanie, Weiland U, Rippmann V, Zeiher AM. Angiotensin II Induces Apoptosis of Human Endothelial Cells :Protective Effect of Nitric Oxide. *Circulation Research* 81(6):970-6
78. Kohler, HP and Grant, PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342: 1792-1801.
79. Soares Anna L; Sousa Marinez O; Salles Moura Fernandes A; Carvalh Das Gracias M. Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(6):482-48

80. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr; ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2009 3;119(4):503-14.
81. Fenf D, Lindpaintner K, Larson MG, O'Donnell CJ, Lipinska I, Sutherland PA, ET AL: *Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen, and platelet aggregability: The Framingham Heart Study*. *Circulation* 2001; 104: 140-144.
82. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: 2-11.
83. Bayanfar Z, Sadeghi M, Heidari R, Gharipour M, Talaie M, Sedaghat A. Carotid intima-media thickness and plasma fibrinogen among subjects with metabolic syndrome: Isfahan cohort study, Iran. *ARYA Atherosclerosis*. 2014;10(5):238-243.
84. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-5.
85. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol*. 1992;2(4):457-66.
86. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paolletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406
87. Mattsson Noora, Ronnema Tapani, Juonala Markus, Viikari Jorma SA, Jokinen Eero, Hutri-Kahonen Nina, Kahonen Mika, Laitinen Tomi, Raitakari T Olli. Arterial structure and function in young adults with the metabolic syndrome: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European Heart Journal* (2008) 29 784-791.
88. Cantú-Brito, Rodríguez S, Reynoso M, Marmolejo H, Henderson G, Barinaga N. Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis carotídea detectada por ultrasonografía. *Salud Pública Mex*. 1999; 41:452-59
89. J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst, E. Lonn, C.B. Kendall, E.R. Mohler, *et al.* ASE Consensus Statement. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography*, 21 (2008), pp. 93-111

90. E. De Groot, G.K. Hovingh, A. Wiegman, P. Duriez, A.J. Smit, J.C. Fruchart. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*, 109 (2004), pp. S33-S38
91. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168:1333-9
92. Barth JD. Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001; 87(4A):8A-14A
93. Chien K-L, Su T-C, Jeng J-S, et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness, Carotid Plaque and Coronary Heart Disease and Stroke in Chinese. Berger JS, ed. *PLoS ONE*. 2008;3(10): e3435-e345
94. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:483-94.
95. Grau Maria, Subirana Isaac, Agis David, Ramos Rafael, Basagaña Xavier, Martí Rau, Eric de Groot, J. Arnold Roman, Marrugat Maume, Künzli Nino, Elosua Roberto. Grosor íntima-media Carotídeo en población española: Valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(12):1086-1093
96. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991 Feb;1(3):263-76.
97. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2004; 109:1089-94.

98. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol.* 1995;5(6):464-72.
99. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Shimizu Y, Kawamori R, Hori M. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care.* 2000;23(9):1310-5
100. Cao J Jie, Thach Chau, Teri A. Manolio, Psaty M Bruce, Kuller H Lewis, Paulo H. M. Chavez, Polak F, Sutton-Tyreell Kim, Herrington M David, Price R Thomas, Cushman Mary. C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly. *Circulation.* 2003; 108:166-170.
101. Lorenz Matthias W, Markus Hungh S, Bots Michel, Rosvall Maria, Sitzer Matthias. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation.* 2007; 115:459-467.
102. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
103. Wang J Thomas, Nam Byung-Ho, Wils Peter W. F., Wolf Philip A, Levy Daniel, Polak Joseph F, D'Agostino Ralph B, O'Donnell Christopher J. Association of C-Reactive Protein with Carotid Atherosclerosis in Men and Women: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1662-1667.
104. Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N. England J Med.* 2001; 344:1608-1621.
105. Fowkes FG, Low LP, tutas, Kozak J. AGATHA, Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006; 27:1861-7
106. Sánchez Maciá M, Castaño Picó MJ. Prevalencia de enfermedad arterial periférica en distintos países. Factores de riesgo y tratamiento. *Revista Científica de Enfermería* 2011 (3) 1-16

107. Buitron Granados LV, Martinez Lopez CM, Escobedo de la Peña J. Prevalence of peripheralarterial disease and related risk factors in a urban Mexican population. *Angiology* 2004; 55:43-51.
108. Kalliom, Forsblom C, Groop PH, Groop L. Lepantalo M, Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow up of 11 years. *Diabetes care.* 2003;20(4):1241-5.
109. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 9;300(2):197-208.
110. Buitron Granados LV, Martinez Lopez CM, Escobedo de la Peña J. Prevalence of peripheralarterial disease and related risk factors in a urban Mexican population. *Angiology* 2004; 55:43-51.
111. Fernández-Galante I, González-Sarmiento E, Zurro-Hernández J. Estudio de la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la medida del índice tobillo/brazo. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(10):538-43
112. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle–Brachial Index to Predict Future and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25;1463-146
113. Resnick H G, Lindsay RS; Mc Dermott MM; Devereux RB; Jones KL; Fabsitz RR; et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all- cause and cardiovascular disease mortality: the strong Heart study. *Circulation.* 2004;109(6)733-9
114. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris and F.G.R. Fowkes on behalf of the TASC II Working Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33, S1-S75.

115. Manzano L. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio Vitamin. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:662-670.
116. M. Bundo Vidiella, C. Perez, J.J. Montero Alia, M.D. Cobos Solorzano, J. Auba Llambrich, C. Cabezas Pena. Peripheral artery disease of the lower limbs and morbidity/mortality in type 2 diabetics. *Aten Primaria*, 2006; 38: 139-144
117. M.M. McDermott, K. Liu, M.H. Criqui, K. Ruth, D. Goff, M.F. Saad. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease. *Am J Epidemiol*, 2005; 162 (3): 33-41
118. C. Clairotte, S. Retout, L. Potier, R. Roussel, B. Escoubet. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1231-123
119. A.I. Adler, R.J. Stevens, A. Neil, I.M. Stratton, A.J. Boulton, R.R. Holman. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 894-899
120. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360
121. Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P, Guilloteau G, Bled F, Le Jeune JJ, Fressinaud P, Marre M: Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48:92-97
122. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, Rohde RD, Cooper W, Bhaumik A, Hunsicker LG, Rouleau JL, Lewis JB, Rosendorff C, Porush JG, Drury PL, Esmatjes E, Raz I, Vanhille P, Locatelli F, Goldhaber S, Lewis EJ, Pfeffer MA: Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. *Kidney* 2004; Int Suppl S50-S55

123. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD: Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617–624

124. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1135-41.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

UNIDAD DE INVESTIGACION MÉDICA EN EPIDEMIOLOGIA CLINICAY SERVICIO DE CARDIOLOGIA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO "XXI" INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

México D. F. a _____ de _____ del _____

PROPÓSITO: Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio que tiene como propósito evaluar mediante ultrasonido vascular (estudio que nos sirve para ver sus arterias y venas no es rayos X) , el grueso de una de sus arterias que se encuentra en el cuello llamada arteria carótida, así mismo realizarle otro ultrasonido en las venas sus tobillos y brazos para saber la velocidad con la que corre su sangre por las venas y relacionarlo con unos estudios de laboratorio que se hacen en sangre llamados marcadores de inflamación que los dos juntos nos servirán para saber si usted tiene las arterias y venas engrosadas y duras más conocida como aterosclerosis y así poderle decir cómo se puede prevenir que no sigan o que evitemos que se compliquen más esto de acuerdo a lo que encontremos en sus arterias y sangre.

Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica y el servicio de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El actual protocolo se encuentra registrado ante el Comité Local de Ética e Investigación con el siguiente número: _____. Su participación en este estudio es completamente voluntaria y le garantizamos que su nombre y apellidos no serán revelados.

PROCEDIMIENTOS: Si usted acepta participar, se tendrán que cumplir las siguientes actividades:

Le pediremos que asista a las 7:30 am a la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, que se encuentra en el hospital de especialidades. En éste día se le elaborará historia clínica en la que preguntaremos sobre: datos personales, antecedentes familiares de enfermedades, tabaquismo, alcoholismo, alergias, historial médico. Además le realizará una evaluación clínica, mediante la medición de su peso, talla y cintura. Así mismo, le tomaremos su presión arterial. Nos tardaremos aproximadamente de 15 a 20 minutos en realizarle esta evaluación clínica. Si usted cumple con todos los criterios para nuestro estudio el siguiente paso consiste en la toma de muestra de sangre y realización del ultrasonido vascular. Para poder realizarle la toma de muestra de sangre deberá presentarse en ayuno de 12 horas. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos, para la medición de su nivel de glucosa, urea, creatinina, perfil de lípidos así como medición de hemoglobina glicosilada A1c (estudio especial que nos ayuda a ver su verdadero control de la azúcar) , además de niveles de citocinas (estudios especiales para ver la inflamación en sus venas). Nos tardaremos aproximadamente 5 minutos en tomarle la muestra de sangre. El propósito de realizarle los estudios clínicos y de laboratorio es para saber más sobre sus condiciones generales de salud y posteriormente correlacionarlos con los hallazgos del ultrasonido vascular. Le entregaremos los resultados de sus estudios de laboratorio en aproximadamente 5 días. El ultrasonido que se le realizara no le provocan ningún dolor o molestia y consisten en ver las paredes de de sus arterias localizadas en el cuello este aparato trabaja con sonido no con rayos X. Lo que se hace es pasar un aparato a los lados de su cuello. Además se le tomará la presión arterial para medir la presión de los dos brazos estando usted en acostado, en reposo, y con ropa holgada. El mismo procedimiento se llevará a cabo en los tobillos.

POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS: No existen molestias o riesgos asociados con los procedimientos de evaluación clínica (medición de peso, talla, cintura, tensión arterial, etc.), ya que se tratan de estudios clínicos no invasivos que no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia y es posible que se le pueda formar un moretón que desaparecerá en el transcurso de 2 semanas. Por parte del estudio ultrasonográfico tampoco existen riesgos, solo la sensación de frío provocada por el gel que le vamos aplicar sobre la piel, esta sensación terminará al quitar el gel al finalizar el estudio.

POSIBLES BENEFICIOS: Un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de los ultrasonidos y de las pruebas especiales de laboratorio que le realizaremos nos proporcionaran mucha información sobre su estado de salud. El conocer sobre su estado de salud pudiera ser un beneficio para usted. Saber esto nos ayudara a saber el estado en que se encuentran sus arterias tempranamente y que las podemos prevenir o modificar cambiando algunos hábitos en nuestra vida diaria o a través de un tratamiento específico, para los cuales pudieran ser derivados al especialista correspondiente.

Otro beneficio es que los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la aterosclerosis y brindarán información relevante para el mejor manejo de dichas alteraciones así como brindará información de gran utilidad para futuros programas de prevención primaria y secundaria. No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

RESULTADOS. Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio.

PARTICIPACION O RETIRO Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no deseé participar.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en la clínica correspondiente y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES DEL ESTUDIO

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dras. Rita Gómez Díaz y/o Alicia Contreras Rodríguez, que son las directamente responsable del estudio, en la Unidad de Investigación Epidemiología Clínica 56276900 ext.21481, la cual se encuentra ubicada en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse a su clínica de adscripción y/o marcar a los teléfonos presentados, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y del investigador principal (encargado del consentimiento)

Nombre y Firma del representante asignado por el paciente quien autoriza firmar por el:

_____ Relación con el paciente: -----

Testigos:

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

DIRECCION: _____

FECHA: _____

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Folio: _____		Afiliación: _____ Fecha: _____	
Edad: _____		Sexo: _____	
Exámenes de laboratorio: HbA1c _____ Glucosa _____ Insulina _____ CT _____ TG _____ HDL- C _____ LDL-C _____ VLDL- C _____ No HDL-C _____		Edad de inicio de la diabetes: _____ Tiempo de evolución de la diabetes: _____	
Tratamiento previo: _____		Tratamiento actual: _____	
Adiponectina _____ IL-6 _____ Fibrinógeno _____ PCR _____		VCAM s _____ ICAMs _____	
Peso: _____	Talla: _____	IMC: _____	TAS: _____ TAD: _____ Perímetro de cintura: _____
ULTRASONIDO DOPPLER			
	Derecha	Izquierda	Promedio
Medición índice íntima - media			
Velocidades de la carótida común			
Velocidad sistólica máxima			
Velocidad al final de la diástole			
Placa de ateroma			
Velocidad del pulso tobillo-brazo disminuido			
		SI	NO
Características: _____			
Hallazgos u observaciones: _____			

