



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ASOCIACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD CON
HÍGADO GRASO, ADIPOSIDAD VISCERAL Y SUBCUTÁNEA EN UNA MUESTRA DE
POBLACIÓN MEXICANA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

IRAI RAMÍREZ CRUZ



MÉXICO, D.F.

Marzo 2013



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.

Jurado Asignado:

PRESIDENTE: Profesor: Laura Elizabeth Peniche Villalpando

VOCAL: Profesor: José Pedraza Chaverri

SECRETARIO: Profesor: Guillermo Celestino Cardoso Saldaña

1er. SUPLENTE: Profesor: Oscar Armando Pérez Méndez

2º SUPLENTE: Profesor: Luz María del Rocío Valdés Gómez

Sitio donde se desarrolló el tema:

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Guillermo Celestino Cardoso Saldaña

SUSTENTANTE:

Irais Ramírez Cruz

Contenido

ÍNDICE DE TABLAS	5
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
PROTEÍNA C REACTIVA.....	11
ADIPOSIDAD SUBCUTÁNEA Y VISCERAL.....	14
<i>Generalidades del tejido adiposo</i>	14
<i>Distribución de la grasa corporal</i>	15
<i>Tejido adiposo y su relación con la inflamación</i>	16
<i>Obesidad</i>	17
RESISTENCIA A LA INSULINA	19
SÍNDROME METABÓLICO	23
HÍGADO GRASO	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
JUSTIFICACIÓN	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	32
METODOLOGÍA	33
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	33
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMETRÍA.....	33
DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS	34
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA (TAC).....	35
DEFINICIONES DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	43
REFERENCIAS	48
ANEXO 1. CUESTIONARIO DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO	57
ANEXO 2. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS	66
DETERMINACIÓN DE GLUCOSA: MÉTODO ENZIMÁTICO-COLORIMÉTRICO (GOD-PAP)	66
DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL: MÉTODO ENZIMÁTICO-COLORIMÉTRICO (CHOD-PAP) ...	66
DETERMINACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS: MÉTODO ENZIMÁTICO-COLORIMÉTRICO (GPO-PAP)	67
DETERMINACIÓN DE C-HDL: MÉTODO ENZIMÁTICO-COLORIMÉTRICO HOMOGÉNEO.....	68
DETERMINACIÓN DE INSULINA: RADIOINMUNOANÁLISIS.....	69
DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD: INMUNONEFELOMETRIA.....	69

ANEXO 3. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA (BEACKE).....	70
ANEXO 4. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	73

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Concentraciones de PCR para establecer riesgo cardiovascular [1].	12
Tabla 2. Clasificación de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la OMS [15].	19
Tabla 3. Efecto de nutrimentos, hormonas y estímulos nerviosos en la liberación de insulina.	20
Tabla 4. Criterios del ATP III para definir síndrome metabólico [15, 34].	24
Tabla 5. Métodos empleados para diagnosticar HGNA [47, 48, 49].	30
Tabla 6. Características antropométricas y fisiológicas por género y concentración de PCRas.	38
Tabla 7. Valores medios de las variables bioquímicas por género y concentración de PCRas.	39
Tabla 8. Regresión logística multivariada para la asociación de la presencia de hígado graso, síndrome metabólico, GAV >P ₇₅ , GAS >P ₇₅ u HOMA-IR >P ₇₅ con la PCR ≥ 3 mg/L.	41

ABREVIATURAS

AGL	Ácidos grasos libres
AHA	Asociación Americana del Corazón (siglas en inglés)
ALT	Alanina aminotransferasa
ARNm	ARN mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP	Adenosina trifosfato
ATP III	Panel para el Tratamiento de Adultos III (siglas en inglés)
C/C	Relación cintura/cadera
CC	Circunferencia de cintura
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (siglas en inglés)
C-HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
C-LDL	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
Da	Dalton
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GAS	Grasa abdominal subcutánea
GAV	Grasa abdominal visceral
GEA	Genética de la Enfermedad Aterosclerosa
GGT	Gamma glutamiltransferasa
GOD	Glucosa oxidasa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HG	Hígado graso
HGNA	Hígado graso no alcohólico

HOMA-IR	Evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (siglas en inglés)
IC	Intervalo de confianza
IDF	Federación Internacional de Diabetes (siglas en inglés)
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
P ₇₅	Percentila 75
PCR	Proteína C-reactiva
PCRas	Proteína C-reactiva alta sensibilidad
POD	Peroxidasa
RI	Resistencia a la insulina
SM	Síndrome metabólico
TAC	Tomografía axial computada
TG	Triglicéridos
TGF- β	Factor de crecimiento transformante β
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Se agradece el apoyo económico del CONACyT como parte del proyecto con clave **SALUD-2010-2-150537**.

Así mismo, se agradece la participación de todas las personas que accedieron voluntariamente a formar parte de la población de este estudio.

Finalmente, se agradece el apoyo académico brindado por todos los miembros del departamento de Endocrinología para la realización de esta tesis, y particularmente al Dr. Guillermo Cardoso Saldaña por su apoyo durante todo este tiempo.

RESUMEN

Antecedentes: El hígado graso no alcohólico (HGNA) definido como el acumulo de grasa intrahepática mayor al 5% del peso del hígado en ausencia de consumo de alcohol en exceso (más de 20 g/día), es un trastorno metabólico cada vez más frecuente en todo el mundo y es considerado como una manifestación del síndrome metabólico. Durante el desarrollo del HGNA se genera un estado inflamatorio de baja intensidad en donde pequeños aumentos de proteínas proinflamatorias, como la proteína C reactiva (PCR) pueden ser indicadores de esta alteración metabólica. En población mexicana adulta, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado en los últimos años, y es una de las más altas en el mundo. Además, el exceso de peso se asocia con resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedad cardiovascular e hígado graso (HG).

Objetivo: Investigar si existe asociación independiente y aditiva del hígado graso (HG), la grasa abdominal visceral (GAV), la grasa abdominal subcutánea (GAS) y los factores de riesgo cardiometabólicos con la presencia de proteína C-reativa (PCR) elevada, en una muestra de población adulta mexicana sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria (EAC).

Métodos: Se evaluaron 846 sujetos (401 hombres y 445 mujeres) entre 30 y 75 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de aterosclerosis coronaria y sin diabetes mellitus. La tomografía computada se utilizó para identificar el HG y evaluar las áreas de GAV y GAS. La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) se determinó por inmunonefelometría. El análisis de los datos se realizó agrupando a los sujetos por género y PCRas ≥ 3 mg/L.

Resultados: La PCRas ≥ 3 mg/L se encontró en 26.7%, HG en 33.9%, GAV y GAS $\geq P_{75}$ en 58.4% y 53.3%, respectivamente. Las prevalencias de HG, GAV, GAS, síndrome metabólico (SM) y HOMA-IR ($>P_{75}$), fueron significativamente más altas en los sujetos con PCRas elevada. El análisis de regresión logística ajustado por factores de riesgo tradicionales, mostró que en ambos géneros el HG se asocia significativamente con la presencia de PCRas elevada (hombres: OR: 2.1 IC 95%: 1.2-4.1, mujeres: OR: 1.6 IC 95%: 1.0-2.5) y que el SM, la GAV y GAS $\geq P_{75}$ se asociaron significativamente con el riesgo de PCRas elevada solamente en las mujeres. La presencia de 2 o más factores cardiometabólicos tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo de PCRas ≥ 3 mg/L.

Conclusiones: El HG y la PCRas ≥ 3 mg/L se presentan en 1 de cada 3 sujetos aparentemente sanos. El HG se asocia de manera independiente y aditiva con 2 veces más riesgo de valores altos de PCRas. Sólo en las mujeres el SM, y el exceso de grasa visceral y subcutánea se asociaron de manera independiente con la PCRas elevada confiriéndoles mayor riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

Proteína C reactiva

La proteína C-reativa (PCR) es una proteína codificada en el cromosoma 1 (1q21-q23) y es un miembro de las pentraxinas, denominadas así por su forma de disco pentamérico anular [1]. Las cinco subunidades polipeptídicas idénticas no glucosiladas que la componen, están constituidas por 206 aminoácidos. Estas subunidades se encuentran unidas por enlaces no covalentes en una configuración anular con simetría cíclica y peso molecular aproximado de 150 kDa (Fig. 1) [2].

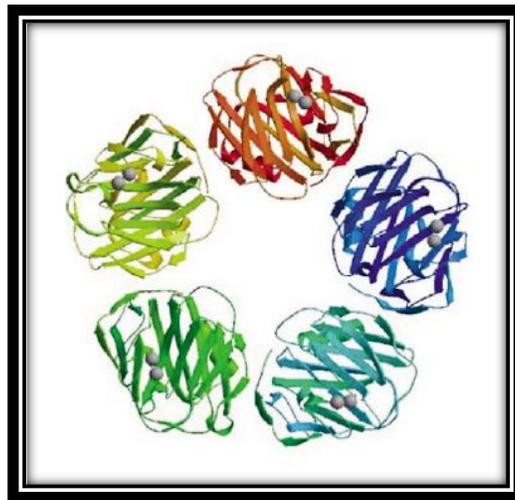


Figura 1. Estructura molecular de la proteína C reactiva [2].

La PCR se sintetiza en los hepatocitos en respuesta al estímulo de citocinas proinflamatorias, principalmente por la IL-6 [3] y en menor proporción por la IL-1 y TNF- α [4]. Sin embargo, también existen otros sitios de síntesis como el riñón, los adipocitos, las arterias, el corazón y

la placa aterosclerosa [3]. La PCR es secretada a la circulación en respuesta a diversos estímulos como: una lesión tisular, infección, reacciones de hipersensibilidad, durante el embarazo, alotransplantes, tumores, necrosis y enfermedades inflamatorias [3]. El aumento en la concentración sanguínea de PCR en respuesta a un estímulo inflamatorio puede ser detectado en el laboratorio a las 6 h, alcanzar la máxima concentración a las 48 h y luego disminuye, por lo que se le considera una proteína reactante de fase aguda. En condiciones normales, la PCR se encuentra en circulación en trazas o concentraciones menores a 3 mg/L [1, 2, 3]. Numerosos estudios en diferentes partes del mundo han establecido claramente que, en personas aparentemente sanas, la concentración elevada de PCR predice el riesgo de infarto al miocardio, enfermedad arterial coronaria y accidente vascular cerebral, entre otras [5, 6]. Basados en estos datos, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, siglas en inglés) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, siglas en inglés) han establecido recomendaciones para las concentraciones de PCR en suero que permitan evaluar el riesgo cardiovascular (Tabla 1) [1].

Tabla 1. Concentraciones de PCR para establecer riesgo cardiovascular [1].

Nivel de riesgo	Concentración de PCR (mg/L)
Bajo	< 1.0
Medio	1.0 – 3.0
Alto	> 3.0 – 10.0

Se ha demostrado que si la concentración de PCR es > 10.0 mg/L, es muy probable que exista un proceso inflamatorio ocasionado, por

alguna infección o algún trauma que estimula una respuesta de fase aguda [1].

La PCR se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidil colina, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas), como extrínsecos (glucanos, fosfolípidos, componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos) [7]. La PCR también se une a C1q para activar la cascada de complemento por la vía clásica y los receptores Fcγ, conduciendo a la opsonización indirecta (por la vía clásica del complemento) y directa (por la vía de Fcγ). Estos son algunos mecanismos por los que la PCR puede participar en un amplio rango de procesos inflamatorios [3].

Existen varios inmunométrodos para determinar la PCR, el más utilizado tiene una sensibilidad ≥ 5 mg/L. Cuantificada por este método, la PCR es un marcador inespecífico de procesos infecciosos, daño tisular y procesos inflamatorios. Otros métodos empleados son el de alta sensibilidad que detecta desde 0.3 mg/L hasta 10 mg/L [8, 9] y el ultrasensible que detecta desde 0.02 mg/L hasta 250 mg/L [10]. Por su mayor sensibilidad, estos dos últimos métodos son empleados para identificar individuos aparentemente sanos pero que pueden estar cursando por un proceso inflamatorio de baja intensidad [9] como lo es la aterosclerosis subclínica, obesidad, diabetes e HG [11, 12].

La ventaja e importancia de medir PCR se debe a que es un analito estable en suero o en plasma, los inmunométrodos para su medición son robustos, bien estandarizados, reproducibles y disponibles fácilmente [2].

Adiposidad subcutánea y visceral

Generalidades del tejido adiposo

Durante el desarrollo embrionario aparecen algunos adipocitos y después del nacimiento su número aumenta notablemente. El incremento de estas células se debe tanto a la conversión de preadipocitos en adipocitos como al aumento en la cantidad de adipocitos. La diferenciación (especialización) y multiplicación celular la promueven, entre otros factores, un aumento en la concentración de ácidos grasos circulantes, en especial los ácidos grasos saturados [13].

Durante periodos de abundante alimento, los adipocitos almacenan triacilgliceroles en grandes vacuolas, que en los tiempos de escasez o de ayuno prolongado son hidrolizados, generando ácidos grasos libres (AGL) que son liberados a la circulación sanguínea y utilizados como fuente de energía. Dado que la biosíntesis y metabolismo de los lípidos se regula por hormonas que actúan sobre los adipocitos, durante mucho tiempo se consideró a estas células como simples depósitos de grasa [13]. Sin embargo, actualmente se sabe que el tejido adiposo secreta diversas hormonas y otras moléculas llamadas adipocinas que regulan el hambre y el metabolismo. Además, el tejido graso es un órgano heterogéneo que dependiendo de la localización corporal (subcutáneo o visceral) y de la morfología del adipocito, desempeña varias funciones [14].

Distribución de la grasa corporal

La grasa abdominal subcutánea (GAS) se localiza inmediatamente debajo de la piel y por arriba de la musculatura; y es la principal fuente de AGL. La GAS representa aproximadamente el 80% de toda la grasa corporal y funcionalmente se divide en abdominal y gluteofemoral. La grasa abdominal visceral (GAV) se localiza debajo de los músculos abdominales, está irrigada por la vena porta y la componen el omentum mayor, el omentum menor, la grasa mesentérica y la retroperitoneal (Fig. 2). La grasa visceral constituye hasta 20% de la grasa total en los hombres y de 5 a 8% en las mujeres. Otros depósitos de grasa que existen son la peritoneal y orbital [15].

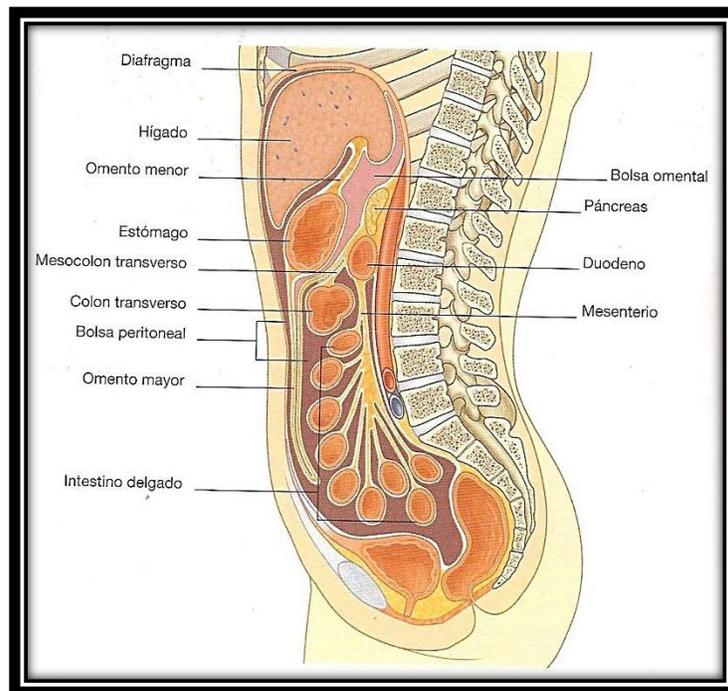


Figura 2. Esquema de los depósitos de grasa visceral [16].

Tanto la distribución corporal de la grasa subcutánea como la cantidad de grasa visceral de un individuo tiene relevancia clínica, ya que ambos depósitos de grasa se asocian con complicaciones metabólicas como dislipidemia, diabetes mellitus, depósito de grasa en el hígado [15] y complicaciones cardiovasculares [17].

Tejido adiposo y su relación con la inflamación

En diversos estudios se ha demostrado que el aumento en la cantidad de tejido adiposo contribuye directamente a la inflamación sistémica y en varios estudios se ha encontrado que el incremento de la grasa corporal correlaciona con el incremento de las concentraciones de proteínas inflamatorias [15, 18]. Por otra parte, la pérdida de tejido graso en pacientes con obesidad, mediante "bypass" gástrico o por liposucción, se asocia con disminución significativa de proteínas inflamatorias. Además de adipocitos, el tejido adiposo está formado por fibroblastos, preadipocitos y macrófagos [14]. Tanto los adipocitos como los macrófagos participan directamente en los procesos inflamatorios, son muy sensibles a procesos infecciosos y a las citocinas que median las respuestas infecciosas, ya que expresan receptores acoplados a cascadas de señalización que transducen varias señales inflamatorias, e inducen y secretan potentes citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda [19]. Se ha informado que cerca de 50 adipocinas son secretadas por el tejido graso. Entre estas citocinas se encuentran la leptina, la adiponectina, la resistina, la proteína estimuladora de acilación, el TNF- α , el TGF- β , el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), la angiotensina II, y las interleucinas (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10, entre otras [15].

Por lo tanto, la obesidad es un estado inflamatorio crónico de baja intensidad en donde las concentraciones en sangre de varios marcadores de inflamación como la proteína C-reactiva (PCR), el TNF- α , las interleucinas y la haptoglobina, entre otras, se encuentran elevadas [15]. Algunas citocinas, además de favorecer la inflamación [18], también tienen influencia en la homeostasis del peso corporal, coagulación, fibrinólisis, resistencia a la insulina, diabetes, aterosclerosis y algunas formas de cáncer [15]

Obesidad

La obesidad se caracteriza por un balance positivo de energía, que ocurre cuando la ingestión de calorías excede al gasto energético, ocasionando un aumento en los depósitos de grasa corporal (subcutánea, visceral y peritoneal) y, por ende, ganancia de peso [20].

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2008, aproximadamente el 35% de la población adulta mayor de 20 años padecía sobrepeso (hombres 34%, mujeres 35%); y cerca de 200 millones de hombres (10%) y 400 millones de mujeres (14%) tenían obesidad en todo el mundo [21]. El exceso de peso (sobrepeso y obesidad) es un problema de salud pública cada vez más frecuente en nuestro país [20]. En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) revelaron que alrededor del 70% de la población entre 30 y 70 años de edad tienen exceso de peso (mujeres 73.0%, hombres 69.4%) y que aproximadamente 30% de la población mayor de 20 años tiene obesidad (mujeres 35.2%, hombres 26.8%) [22].

Entre las formas más frecuentes y prácticas de evaluar la obesidad en los individuos se encuentran [20]:

- Índice de masa corporal (IMC): Se obtiene del cociente $\text{Peso (kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (m)}$. Es una forma práctica para conocer si un sujeto se encuentra en peso normal, sobrepeso u obesidad (Tabla 2).
- Circunferencia de cintura (CC): Se mide en centímetros (cm) a la altura del punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla. Es un indicador de adiposidad abdominal central. Los puntos de corte para definir la obesidad abdominal varían entre hombres y mujeres, y entre grupos étnicos.
- Relación cintura/cadera (C/C): Se obtiene del cociente circunferencia de cintura entre la circunferencia de la cadera. Es un indicador de la distribución de la grasa corporal. Cuando el índice es cercano a 0.5, la distribución de grasa es de tipo ginecoide, mientras que la obesidad androide tiene un valor cercano a 1.0. Los individuos con peso normal tienen una relación C/C entre 0.76 y 0.80, los sujetos con obesidad moderada entre 0.81 a 0.86 y en los individuos con obesidad severa la relación C/C es mayor de 0.86 [23]. La desventaja de este método es que en individuos obesos y delgados se pueden obtener valores iguales [24].

Actualmente el método utilizado con más frecuencia es el IMC. La OMS ha definido y clasificado la obesidad de acuerdo a este índice como se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la OMS [15].

Clasificación	IMC (kg/m²)	Riesgo clínico asociado*
Peso bajo	< 18.5	Bajo (pero riesgo incrementado de otros problemas clínicos asociados con la desnutrición).
Peso normal	18.5 – 24.9	Promedio.
Sobrepeso	≥ 25.0	Incrementado.
Pre-obeso	25.0 – 29.9	
Obesidad	≥ 30.0	Moderado. Grave. Muy grave.
Obesidad clase I	30.0 – 34.9	
Obesidad clase II	35.0 – 39.9	
Obesidad clase III	≥ 40.0	

*Enfermedades cardiovasculares, diabetes, resistencia a la insulina, HG y dislipidemia.

La importancia de la obesidad como un problema de salud radica en que los individuos con obesidad tienen un mayor riesgo de padecer otras enfermedades como hipertensión arterial, colesterol y triglicéridos (TG) elevados, colesterol de HDL bajo, resistencia a la insulina, DMT2, síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico (HGNA) [15].

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina o disminución en la sensibilidad a la insulina son términos utilizados para referirse a una reducción en la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina cuando se encuentra en concentraciones fisiológicas. Como consecuencia de la resistencia a la insulina se incrementa su síntesis lo que conduce a la hiperinsulinemia [25].

La insulina se sintetiza en el páncreas, en las células β de los islotes de Langerhans. La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos,

con peso molecular de 5808 Da. Está constituida por dos cadenas peptídicas, la cadena A de 21 aminoácidos y la cadena B de 30 aminoácidos; unidas covalentemente por dos enlaces disulfuro entre residuos de cisteína [26].

Existen diversos factores que regulan la biosíntesis y secreción de insulina, algunos de ellos se presentan en la tabla 3 [26].

Tabla 3. Efecto de nutrimentos, hormonas y estímulos nerviosos en la liberación de insulina.

Liberación de insulina		
Nutrimentos	Glucosa y otras hexosas	Aumenta
	Aminoácidos	Aumenta
Hormonas	Hormonas entéricas	Aumenta
	Somatostatina	Disminuye
	Catecolaminas (α adrenérgicas)	Disminuye
Actividad Nerviosa	Vagal	Aumenta
	β adrenérgica	Aumenta
	α adrenérgica	Disminuye

Los efectos de la insulina en el metabolismo suelen dividirse en: rápidos si ocurren en segundos (transporte de glucosa, aminoácidos y K^+); de velocidad media cuando ocurren en minutos (síntesis o degradación de proteínas, activación de la sintasa de glucógeno y de las enzimas glucolíticas); y en lentos si se presentan en horas (estimula el ARNm de enzimas lipogénicas) [26].

Como hormona anabólica, la insulina estimula el uso y almacenamiento intracelular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos,

en tanto que inhibe el catabolismo de glucógeno, TG y proteínas. Para lograr estos efectos generales, la insulina estimula el transporte de sustratos y de iones hacia el interior de las células, promueve la translocación de proteínas entre compartimientos celulares, activa o inactiva enzimas específicas y modifica la cantidad de proteínas regulando la transcripción de genes específicos. Por otra parte, también existen hormonas cuyo efecto es opuesto al de la insulina por lo que se les conoce como hormonas contrareguladoras [14]. Estas hormonas estimulan la degradación del glucógeno hepático, aumentan la síntesis hepática de glucosa y disminuyen su captación en tejidos periféricos. Entre estas hormonas se encuentran el cortisol, la hormona de crecimiento, las catecolaminas y el glucagon [26].

Las causas de resistencia a la insulina son múltiples: fallas en la síntesis del receptor de la insulina, mutaciones en el receptor de la insulina, factores hormonales o metabólicos, estados fisiológicos transitorios como pubertad, embarazo y edad avanzada [27], alteraciones en la transducción del receptor de insulina y en los transportadores de glucosa. También existen factores secundarios que pueden ocasionar resistencia a la insulina y que afectan a la célula blanco, tal es el caso de infecciones, el ayuno, la diabetes y la obesidad.

Existen evidencias, tanto en humanos como el animal experimental, de la estrecha relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina. Se estima que en individuos cuyo peso corporal excede entre 35 y 40% del peso ideal, la sensibilidad a la insulina puede disminuir hasta un 40% [28, 29, 30]. Se ha sugerido que la llamada obesidad androide o abdominal tiene una asociación más específica con la resistencia a la insulina; sin embargo, el mecanismo por el que la obesidad produce resistencia a la insulina no está claro. En el tejido

adiposo, la acción de la insulina es disminuir la lipólisis y mantener las concentraciones sanguíneas de AGL y TG en límites normales. Sin embargo, cuando el tejido graso se vuelve resistente a la insulina [14], los TG almacenados en los adipocitos se hidrolizan, generando AGL que son transportados por el torrente sanguíneo a otros órganos como el músculo, vasos sanguíneos y al hígado [17, 31]. En estos órganos, los AGL se almacenan como TG. En el hígado, el exceso de AGL induce la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) y mayor síntesis de VLDL. El exceso de glucosa en el plasma estimula una mayor síntesis de insulina por el páncreas, pero el hígado al volverse resistente a la insulina [32], continua sintetizando glucosa, alterando las concentraciones plasmáticas. Por otro lado, la hiperinsulinemia ocasiona vasoconstricción ocasionando un aumento en la presión sanguínea (Fig. 3) [31].

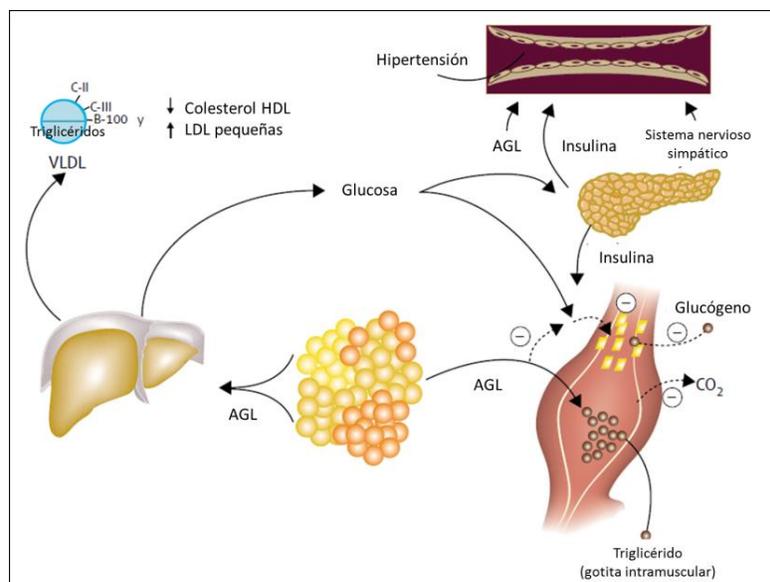


Figura 3. Resistencia a la insulina en tejidos periféricos y en hígado (Adaptado de [31]).

Existen varias formas de estimar el grado de resistencia a insulina de un individuo. Uno de los índices más empleados en la práctica clínica es el índice HOMA-IR (Homeostasis model assesment of insulin resistance, por sus siglas en inglés). En el índice HOMA-IR las concentraciones de glucosa en ayuno e insulina permiten evaluar la respuesta de las células β y la resistencia a la insulina. Este índice se calcula de la siguiente manera: $\text{HOMA-IR} = \{[\text{Insulina en ayuno } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glucosa en ayuno } (\text{mmol/L})]\} / 22.5$. La constante del denominador es el producto del valor de la insulina (5 $\mu\text{U/mL}$) y de la glucosa (4.5 mmol/L) cuando estos se encuentran en valores normales durante el ayuno [27].

Síndrome metabólico

Un síndrome es el conjunto de signos y síntomas que definen una enfermedad. El síndrome metabólico (SM) es un término utilizado para referirse a la coexistencia de, al menos, tres de los siguientes signos y síntomas clínicos: obesidad, hipertensión arterial, triglicéridos elevados, cifras bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y elevadas de glucosa [15, 31].

Hasta ahora, no existe una definición exacta del SM y diversas organizaciones en el mundo como la OMS, la Federación Internacional de Diabetes (IDF, siglas en inglés), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (European Group for the Study of Insulin Resistance) y el Panel para el Tratamiento de Adultos III (ATP III, siglas en inglés) han propuesto varias definiciones. En todas ellas se incluyen prácticamente los mismos componentes, la diferencia entre las definiciones son los puntos de corte para cada componente y la

importancia que se le da a cada uno. Algunas definiciones son más útiles en la práctica clínica y otras tienen mayor utilidad en la investigación. En la actualidad, los criterios clínicos diagnósticos más utilizados para definir el SM son los de la OMS y los de la ATP III (Tabla 4). Por lo tanto, la prevalencia puede variar de acuerdo a los criterios clínicos utilizados para definir al SM en la población de estudio [15, 31, 33].

Tabla 4. Criterios del ATP III para definir síndrome metabólico [15, 34].

ATP III, 2001	
Obesidad central Circunferencia de cintura (CC)	> 102 cm en hombres. > 88 cm en mujeres.
Triglicéridos elevados	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/L)
C-HDL bajo	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL) en hombres. < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) en mujeres.
Presión sanguínea elevada	Sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg
Glucosa plasmática elevada	Glucosa en ayuno ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) o diagnóstico previo de DMT2.

En las últimas décadas, y en todo el mundo varios de los componentes del SM como la obesidad, la dislipidemia y la diabetes se han incrementado significativamente. De acuerdo con la ENSANUT 2012 que empleó los criterios de la IDF, en México la prevalencia de obesidad abdominal determinada por la CC fue de 82.8% en las mujeres (CC > 80 cm), mientras que en los hombres fue de 64.5% (CC > 90 cm). En cuanto a diabetes la prevalencia fue 9.2%. La prevalencia de hipertensión arterial es de 33.3% en hombres y de 30.8% en mujeres; y a partir de los 60 años, más del 50% de los hombres y 60% de las mujeres presentan hipertensión arterial [22]. De acuerdo con la ENSANUT 2006, la prevalencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y C-HDL bajo es de 19.7%, 22.7% y 47.2%,

respectivamente [35]. Por lo tanto, siguiendo los criterios de la ATP III, la prevalencia de SM en México es 36.8% [34].

En la etiología del SM participan tanto factores genéticos como ambientales. Como se presenta en la figura 4, los factores ambientales tienen un papel central ya que el consumo excesivo de calorías y la inactividad física son los factores que inician el acumulo de grasa, la infiltración de macrófagos y el incremento en la síntesis y liberación de citocinas como el TNF- α [33]. Cuando en los adipocitos se almacenan TG en exceso, aumenta la lipólisis con la consecuente liberación de ácidos grasos a la circulación. El aporte de AGL al hígado se incrementa y aumenta la síntesis de TG que se acumulan en los hepatocitos y dan origen al HG, aumenta la producción y liberación de VLDL ricas en TG a la sangre (hipertrigliceridemia) [31]. En el metabolismo de las VLDL ricas en TG participa la enzima CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol) cuyo papel es catalizar el intercambio de TG de VLDL, IDL y LDL por el colesterol de las HDL; el resultado final es la disminución del colesterol y aumento de TG en las HDL lo que ocasiona un aumento en la depuración de estas lipoproteínas [31, 36].

El HG también aumenta la síntesis y secreción de la PCR y del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) hacia la circulación sanguínea, que sumando al aumento en la agregación plaquetaria, trae como consecuencia la disfunción endotelial vascular que se manifiesta como aumento en la tensión arterial. Además, existen otros mecanismos que pueden elevar la tensión arterial, entre ellos se encuentra la hiperinsulinemia que promueve el aumento en la reabsorción de sodio en el riñón con la consecuente elevación del volumen sanguíneo [31, 37]. Por otra parte, en tejidos como el músculo, los AGL alteran la cascada de fosforilación que promueve la expresión de los

transportadores de glucosa en la superficie de la membrana de los miocitos, evitando que la glucosa ingrese a las células y aumentando las concentraciones de la glucosa en sangre. Para compensar la elevación de la glucosa, la concentración de insulina se eleva, ocasionando también disfunción del endotelio vascular [31, 38]. Todos estos factores contribuyen a generar el SM.

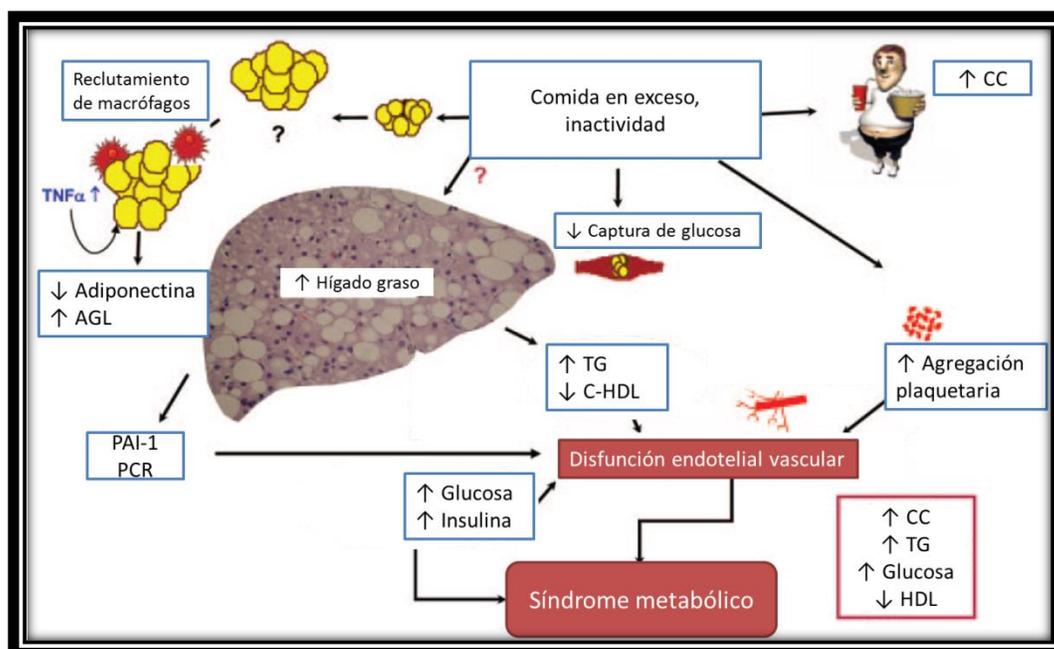


Figura 4. Esquema de desarrollo de síndrome metabólico (Adaptado de [33]).

Hígado graso

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se define actualmente como la acumulación de grasa en una cantidad mayor a 5% del peso del hígado en ausencia de consumo de alcohol en exceso (más de 20 g/día). Esta patología también puede presentarse de manera secundaria a fármacos, sustancias tóxicas y procesos infecciosos [33]. Es la alteración

hepática más frecuente en los adultos ya que 25% a 37%, según el grupo étnico, la padecen; sin embargo, la prevalencia es aún mayor en sujetos con obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia y es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico [39]. El HGNA es un problema de salud cada vez más frecuente, no sólo en la población adulta, ya que el aumento en la prevalencia de obesidad y diabetes en niños y adolescentes también ha incrementado la incidencia de HGNA en este grupo de la población [40].

Debido a la naturaleza multifactorial del HGNA, la fisiopatología no se conoce por completo, sin embargo, las dos anormalidades metabólicas más fuertemente asociadas con el HGNA son la resistencia a la insulina y el aumento de ácidos grasos almacenados en el hígado [15]. De acuerdo a los cambios en los niveles de grasa hepática, el HGNA inicia como esteatosis simple o hígado graso (HG), progresando a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis [41].

La hipótesis de “dos golpes” propuesta desde 1998 sigue siendo la hipótesis frecuentemente utilizada para explicar la patogénesis del HGNA. El primer golpe, la resistencia a la insulina, causa la acumulación de TG en los hepatocitos (esteatosis). En el segundo golpe, el estrés oxidativo, la lipoperoxidación y la inflamación en las células hepáticas provocan la esteatohepatitis. En condiciones normales, la insulina regula la lipólisis en el tejido graso y el flujo de AGL a la circulación (Fig. 5). La resistencia a la insulina resulta en un incremento de los AGL liberados de los depósitos de grasa, provocando que el metabolismo hepático de los AGL se altere. En el hígado, los AGL pueden ser oxidados para generar ATP o ser esterificados para producir TG los cuales pueden ser almacenados o ensamblados con apoB para formar las VLDL. Los

Por lo tanto, el exceso de ácidos grasos intracelulares, el estrés oxidativo, el TNF- α y la disfunción mitocondrial ocasionan un proceso inflamatorio con activación de citocinas y agentes proinflamatorios, los cuales pueden ser los causantes de daño hepático intenso. Entre estas citocinas se encuentra la IL-6, cuya función es activar factores de transcripción como el STAT3 y C/EBP β , y de esta forma regular la síntesis de PCR en los hepatocitos (Fig. 5). Así mismo, la IL-1 β puede actuar sinérgicamente con la IL-6 a través de la activación del factor de transcripción NF- κ B aumentando la síntesis de IL-6, estimulando de esta manera una mayor síntesis de PCR [44, 45].

Los métodos para realizar el diagnóstico de HGNA pueden dividirse en métodos invasivos y no invasivos (Tabla 5), en donde el estándar de oro es la biopsia hepática. Debido a que la biopsia hepática sólo es justificable en ciertos casos, generalmente se emplea una combinación de pruebas como el aumento de las transaminasas, el aumento en el IMC, la determinación del contenido de grasa en el hígado y la determinación de componentes del síndrome metabólico [39] para tener una mayor precisión en el diagnóstico. Sin embargo, el ultrasonido hepático y las transaminasas en suero son de valor limitado para la estimación de inflamación hepática y fibrosis [46].

Tabla 5. Métodos empleados para diagnosticar HGNA [47, 48, 49].

Tipo de método		Características
Invasivos	Biopsia hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Distingue entre EHNA e HG. • Permite evaluar el grado de fibrosis. • Determina la severidad del HGNA y excluye a otras patologías hepáticas. • Puede causar dolor y hemorragia.
	Características clínicas y examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Incluye medidas antropométricas como el IMC, CC y la relación C/C. • Los signos y síntomas son inespecíficos. • La mayoría de los pacientes son asintomáticos.
No invasivos	Pruebas bioquímicas de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Incluye la cuantificación en suero de enzimas hepáticas como la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa (GGT). • No discrimina entre HG, EHNA y cirrosis. • Baja sensibilidad.
	Paneles de marcadores	<ul style="list-style-type: none"> • Toman en cuenta diversas variables como la medición de enzimas hepáticas, insulina en ayuno, IMC, concentraciones de lípidos, entre otras. • La especificidad y sensibilidad de los paneles es muy variable.
	Imagenología	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantifica la grasa hepática. • Incluye al ultrasonido, la tomografía computada, y la resonancia magnética. • Se pueden detectar niveles de grasa hepática desde menos de 3% con resonancia magnética y >30% con tomografía computada. • La precisión en la detección de esteatosis por ultrasonido disminuye cuando el contenido de grasa hepática es menor del 30%. • Tienen una sensibilidad mayor al 90% y especificidad mayor al 80%. • No puede diferenciar los subtipos histológicos de HG o EHNA. • No determina el grado de fibrosis. • Son estudios más costosos. • Se requiere equipo especial y personal capacitado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta es de 70%, siendo una de las más altas en el mundo [50] y 31.2% de la población tiene PCR elevada (≥ 3 mg/L) [1]. Se estima que en el mundo, la prevalencia de HG es de 25% a 37%, dependiendo del grupo étnico y la frecuencia de obesidad en cada población. Por otro lado, el exceso de peso se asocia con comorbilidades como resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, DMT2, enfermedad cardiovascular e HG, también frecuentes en nuestra población y asociadas con un estado inflamatorio sistémico en el que moléculas proinflamatorias como la proteína C reactiva y otras más se encuentran elevadas.

JUSTIFICACIÓN

Los estudios sobre HG en población mexicana son escasos y se han realizado en grupos pequeños y seleccionados de la población. En la mayoría de estos estudios, la esteatosis se identificó por métodos poco sensibles como la concentración elevada de enzimas hepáticas y en dos de ellos por ultrasonido, pero en ninguno se ha utilizado la tomografía computada para su diagnóstico. En la literatura se ha descrito la asociación de la PCRas con el exceso de peso evaluado mediante el IMC o la circunferencia de cintura, pero la asociación de la PCRas con la GAV y GAS determinada por tomografía computada se desconoce en nuestra población. Además, debido al grave problema de salud que representa el sobrepeso y obesidad para nuestro país, es importante conocer si existe asociación entre el HG, los depósitos de GAV y GAS con la concentración

de PCRas, ya que los resultados al respecto pudieran ayudar en un futuro a mejorar su diagnóstico oportuno.

HIPÓTESIS

La presencia de HG, de GAV y de GAS, identificadas mediante tomografía axial computada, se encuentran asociados con un aumento en la concentración de PCRas (≥ 3 mg/L).

OBJETIVOS

- Identificar la presencia de HG, GAS y GAV por tomografía axial computada.
- Determinación de la concentración de PCR en muestras de plasma.
- Determinar la prevalencia de HG en la muestra de población adulta mexicana.
- Investigar si existe asociación independiente y aditiva del HG, la GAV, la GAS y los factores de riesgo cardiometabólicos con la presencia de PCRas elevada en una muestra de adultos mexicanos sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria.

METODOLOGÍA

Población y muestra

El estudio “Genética de la Enfermedad Aterosclerosa” (GEA) fue diseñado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en México para examinar las bases genéticas de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y para investigar la relación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los emergentes con la aterosclerosis en población mexicana adulta. Los participantes fueron seleccionados de voluntarios que acuden con fines de donación al Banco de Sangre del Instituto o bien reclutados mediante invitación realizada a la población que acude a centros comunitarios. De los 1600 individuos sin historia familiar o personal de enfermedad arterial coronaria prematura, únicamente se incluyeron 846 hombres y mujeres entre 30 y 65 años de edad, cuyo consumo de alcohol fue menor a 20 g/día, sin procesos inflamatorios agudos o crónicos, sin DM, sin historia o evidencia clínica de enfermedad renal (creatinina menor a 1.5 mg/dL), o hepática (hepatitis viral o por medicamentos) [51].

Características demográficas y antropometría

A los participantes se les aplicaron cuestionarios para obtener información demográfica, antecedentes personales de riesgo cardiovascular, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos (ver Anexo 1). El peso se midió en kilogramos (kg) y la talla en centímetros (cm), utilizando una báscula calibrada y un estadímetro de pared. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado con la fórmula peso (kg) / talla² (m). La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la

distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca con una aproximación de 0.5 cm. La tensión arterial sistólica y diastólica se midió en tres ocasiones, en posición sedente después de por lo menos 5 minutos de reposo. El promedio de las dos últimas mediciones consecutivas se utilizó para el análisis.

Determinaciones bioquímicas

Después de 10 h de ayuno y 20 min en posición sedente, se recolectaron muestras de sangre venosa. En el plasma se determinaron las concentraciones de glucosa, colesterol total (CT), TG y C-HDL, con métodos enzimático-colorimétricos (Roche/Hitachi, Alemania) (ver Anexo 2) en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio Japan) [52]. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calculó usando la fórmula de Friedewald ($C\text{-LDL} = CT - (TG \times 0.16 + C\text{-HDL})$) [53]. El colesterol no HDL, se calculó restando el C-HDL al CT. La reproducibilidad y precisión de las determinaciones de los lípidos y lipoproteínas se evaluaron periódicamente por el Programa de Estandarización de Lípidos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (LSP-CDC, Atlanta, GA. EUA). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron menores al 3%. La concentración de insulina en suero se determinó por radioinmunoanálisis (Human insulin RIA kit; Millipore, Cat. HI-14K, St. Charles, Missouri USA) (ver Anexo 2). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 2.1% y 6.8%, respectivamente. La resistencia a la insulina se estimó con el uso del modelo de homeostasis ($\text{Insulina UI/mL} \times \text{Glucosa mmolL}/22.5$) (HOMA-RI) [54]. La concentración de PCRas se determinó mediante inmunonefelometría (Cardiophase hsCRP de SIEMENS, Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Alemania) (ver Anexo

2) en equipo automatizado BN ProSpec de acuerdo con los procedimientos del fabricante. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores de 6%.

Tomografía axial computada (TAC)

La TAC es un método validado para cuantificar GAV y GAS e identificar la presencia de esteatosis. En el presente trabajo estas mediciones se realizaron utilizando un tomógrafo de 64 canales (Somaton Sensation, 64, Forcheim, Alemania). La atenuación del hígado en la TAC se determinó como el promedio de cinco mediciones realizadas en las regiones de interés de 1.0 cm² en ambos lóbulos hepáticos. La atenuación del bazo se registró en varias zonas del órgano en una región homogénea y se utilizó como control interno para estandarizar la atenuación hepática. La presencia de HG se definió como el índice de atenuación hígado/bazo (IA H:B) inferior a 1.0 [55].

Para medir la grasa abdominal se realizó un sólo corte tomográfico a nivel del espacio intervertebral L4-L5. El área de GAV y el área de GAS, se separaron mediante un trazo manual siguiendo la pared muscular abdominal. Se cuantificó la grasa abdominal total (GAT) y la GAV en cm² y la GAS se calculó restando el área de GAV a la GAT [56, 57].

Definiciones de los factores de riesgo cardiometabólicos

El sobrepeso se definió como IMC de 25 a 29.9 Kg/m² y la obesidad como IMC \geq 30 kg/m². Se consideró la existencia de obesidad abdominal cuando los valores de circunferencia de cintura fueron \geq 80

cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres [58]. La glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dL se consideró como glucemia de ayuno alterada, mientras que los valores ≥ 126 mg/dL o el tratamiento con hipoglucemiantes se usaron para definir la presencia de diabetes mellitus. La hipertensión arterial se definió con cifras de tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos. De acuerdo con los criterios de la ATP III (modificado para población mexicana), el síndrome metabólico se definió en base a la presencia de 3 o más de los siguientes factores: 1) obesidad central (CC ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres,); 2) triglicéridos ≥ 150 mg/dL; 3) C-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; 4) glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL; tensión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg [59]. Las cifras de PCRas ≥ 3 mg/L se consideraron elevadas [8]. El colesterol no HDL representa el colesterol contenido en las partículas de VLDL y LDL, siendo un buen marcador de riesgo cardiovascular. Las concentraciones de colesterol no HDL < 160 mg/dL se consideran como normales [60].

La actividad física se cuantificó utilizando el cuestionario de Baecke [61] (ver Anexo 3). La actividad total se obtuvo con la suma de los índices de actividad en el trabajo, durante el ejercicio y en el tiempo libre. Este cuestionario se ha validado en poblaciones de edad media y proporciona información confiable.

Para definir los puntos de corte de otros factores de riesgo cardiometabólico en la muestra estudiada, de la base de datos del estudio GEA se seleccionó una submuestra de individuos con las siguientes características: IMC < 30 , sin hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y/o diabetes mellitus, resultando una muestra de 138 mujeres y 66 hombres. La percentila 75

(P₇₅) para los factores de riesgo en la submuestra fueron los siguientes: insulina: hombres = 15.34 μ U/mL, y mujeres = 16.22 μ U/mL; HOMA-RI: hombres = 3.44, mujeres = 3.45; GAS: hombres = 221 cm², mujeres = 320.5 cm²; GAV: hombres = 152.5 cm², mujeres = 121 cm².

Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media \pm DE, y las variables categóricas en porcentaje. Las variables con distribución normal se compararon con la t de Student y las variables con distribución asimétrica con la U de Mann-Whitney. Se aplicó prueba de Chi cuadrada para comparar las prevalencias de los factores de riesgo coronario entre los grupos. La asociación entre las variables se estimó mediante correlación de Spearman. La independencia de las asociaciones se evaluó con análisis de regresión logística multivariada (razón de prevalencias OR) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0.05$ para dos vías se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 (SPSS Chicago, II).

Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y realizado de acuerdo a los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado (ver Anexo 4).

RESULTADOS

Las características de la población estudiada, estratificada por género y concentración de PCRas se presentan en la Tabla 6. La prevalencia de PCRas elevada en la población total fue de 26.7% (19.3% en hombres y 33.6% en mujeres). Tanto en hombres como en mujeres con PCRas elevada, la circunferencia de cintura, el IMC, la grasa abdominal subcutánea y visceral, la tensión arterial sistólica y la diastólica, fueron significativamente mayores que en los sujetos con PCRas ≤ 3 mg/L, mientras que el índice de atenuación hígado/bazo, fue significativamente más bajo.

Tabla 6. Características antropométricas y fisiológicas por género y concentración de PCRas.

	HOMBRES			MUJERES		
	PCRas < 3 mg/L	PCRas ≥ 3 mg/L	p	PCRas < 3 mg/L	PCRas ≥ 3 mg/L	p
n (%)	324 (80.7)	77 (19.2)	-	295 (66.3)	150 (33.7)	-
Edad, años	53.7 \pm 9.7	54.3 \pm 10.6	0.58	54.2 \pm 9.2	54.2 \pm 8.5	0.99
Cintura, cm.	96.9 \pm 10.2	101.0 \pm 9.0	0.002	87.8 \pm 10.3	96.2 \pm 12.2	<0.001
IMC, Kg/m ²	27.5(25.2-30.3)	29.2(27.0-31.6)	0.001	27.0(24.4-29.7)	29.7(26.7-33.7)	<0.001
GAS, cm ²	229(174-298)	272(198-327)	0.001	303(242-370)	375(299-454)	<0.001
GAV cm ²	167(127-216)	203(156-239)	0.001	120(85-159)	151(117-188)	<0.001
TAS, mmHg	121.9 \pm 16.3	126.6 \pm 20.1	0.019	114.2 \pm 18.9	118.0 \pm 17.6	0.024
TAD, mmHg	75.6 \pm 9.6	77.5 \pm 10.5	0.09	69.3 \pm 9.0	71.8 \pm 8.5	0.003
IA H:B	1.04 \pm 0.23	0.93 \pm 0.25	<0.001	1.1 \pm 0.22	0.97 \pm 0.31	<0.001

Los valores expresan el promedio \pm DE o la mediana (rango intercuartil). PCRas: Proteína C reactiva de alta sensibilidad. IMC: Índice de masa corporal, GAS: Grasa abdominal subcutánea, GAV: Grasa abdominal visceral, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, IA H:B: Índice de atenuación hígado/bazo. p para t de Student o U de Mann-Whitney.

En los hombres, el colesterol de LDL, la insulina y el HOMA-IR fueron significativamente mayores en los sujetos con PCRas elevada. En las mujeres con PCRas ≥ 3 mg/L el C-HDL fue significativamente menor mientras que las cifras promedio de colesterol no HDL, triglicéridos, glucosa, insulina y del HOMA-IR fueron significativamente mayores (Tabla 7).

Tabla 7. Valores medios de las variables bioquímicas por género y concentración de PCRas.

	HOMBRES			MUJERES		
	PCRas < 3 mg/L	PCRas ≥ 3 mg/L	p	PCRas < 3 mg/L	PCRas ≥ 3 mg/L	p
n	339	81		300	152	
Colesterol total, mg/dL	189.3 \pm 34.7	196.4 \pm 39.6	0.09	195.2 \pm 35.8	199.3 \pm 36.1	0.22
C-HDL, mg/dL	41(34.7-48.9)	41(34.0-47.0)	0.515	52(44.0-63.3)	49(40 – 56.8)	0.001
C-LDL, mg/dL	116.9 \pm 30.8	126.6 \pm 33.4	0.008	118.1 \pm 30.8	122.1 \pm 32.8	0.16
Colesterol No HDL, mg/dL	148(127-169)	147(130-169)	0.355	137(119-163)	148(127-168)	0.031
Triglicéridos, mg/dL	161(116-219)	145(110-188)	0.159	128(97-137)	158(119-206)	<0.001
Glucosa, mg/dL	91(86-97)	92(87-96)	0.201	87(82-93)	90(83-94)	0.006
Insulina UI/mL	17(12-23)	21(15-27)	0.003	16(11-21)	20(16-27)	<0.001
HOMA-IR	3.6(2.6-5.3)	5.1(3.0-6.2)	0.002	3.2(2.3-4.9)	4.5(3.2-6.6)	<0.001

Los valores expresan el promedio \pm DE o la mediana (rango intercuartil). C-HDL y C-LDL: colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad.

En la muestra total, los sujetos con PCRas ≥ 3 mg/L tuvieron mayor probabilidad de presentar HG (46.7% vs. 26.2%, $p < 0.001$), síndrome metabólico (SM) (48.0% vs. 37.4%, $p < 0.001$), GAV \geq P75 (73.5% vs. 53.0%, $p < 0.001$), GAS \geq P75 (66.7% vs. 45.4%, $p < 0.001$), y HOMA-IR \geq P75 (70.8% vs. 54.9%, $p < 0.001$), que los individuos con PCRas < 3mg/L. La prevalencia por género según concentraciones de PCRas se presenta en la Fig. 6. La prevalencia de estos factores de

riesgo cardiometabólico fue mayor en los hombres que en las mujeres con o sin PCRas elevada.

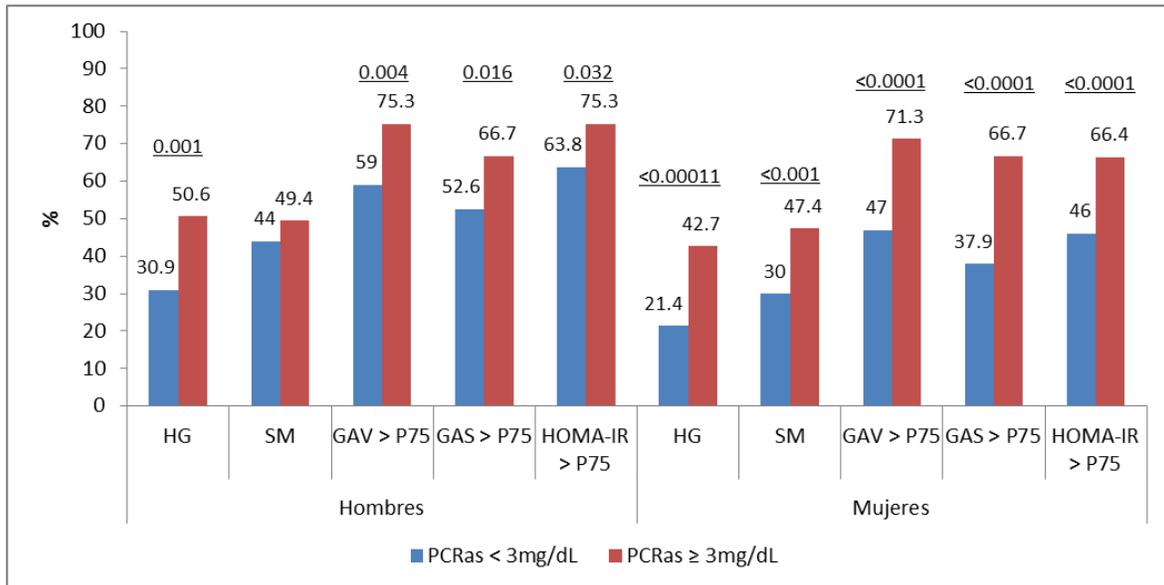


Figura 6 Prevalencia de hígado graso (HG), síndrome metabólico (SM), grasa abdominal visceral (GAV) > P₇₅ (Mujeres: GAV = 121.75 cm² Hombres: 153.3 cm²) grasa abdominal subcutánea (GAS) > P₇₅ (Mujeres: GAS = 238 cm² Hombres: 223.0 cm²) y HOMA-IR > P₇₅ (Mujeres: 3.3 Hombres: 3.12) según concentración de PCRas.

La independencia de la asociación del HG, SM, GAV, GAS y HOMA-IR > P₇₅ con la PCRas elevada, se evaluó mediante análisis de regresión logística múltiple por género. Después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales y los cardiometabólicos, los hombres y las mujeres con HG tuvieron 2.1 y 1.6 veces más riesgo de presentar PCRas ≥ 3 mg/L que los sujetos sin HG. En las mujeres el SM, la GAV y la GAS se asociaron de manera significativa e independiente con la presencia de PCRas elevada. En los hombres no se encontró asociación significativa con estas variables (Tabla 8).

Tabla 8. Regresión logística multivariada para la asociación de la presencia de hígado graso, síndrome metabólico, GAV >P₇₅, GAS >P₇₅ u HOMA-IR >P₇₅ con la PCR ≥ 3 mg/L.

	HG RR (IC95%)	SM RR (IC95%)	GAV >P ₇₅ RR (IC95%)	GAS >P ₇₅ RR (IC95%)	HOMA-IR >P ₇₅ RR (IC95%)
HOMBRES					
Modelo 1*	2.8 (1.1 - 2.9)	1.2 (0.7- 2.0)	2.1 (1.2 - 3.7)	1.8 (1.1- 3.0)	1.7 (1.1- 3.1)
Modelo 2†	2.3 (1.0 - 2.9)	1.0 (0.5- 1.7)	1.8 (0.9 - 3.4)	1.4 (0.8 -2.6)	1.3 (0.7 -1.1)
Modelo 3‡	2.1 (1.2 - 4.1)	0.8 (0.4- 1.4)	1.6 (0.7 - 3.2)	1.0 (0.5 -1.9)	0.9 (0.5 - 1.9)
MUJERES					
Modelo 1*	2.7 (1.7- 4.2)	2.1 (1.8 - 3.1)	2.8 (1.8- 4.2)	3.2 (2.1- 4.9)	2.3 (1.5 - 3.4)
Modelo 2†	2.5 (1.6 - 3.8)	2.3 (1.5 - 3.5)	3.0 (1.9- 4.7)	3.0 (1.9- 4.6)	2.3 (1.5 - 3.7)
Modelo 3‡	1.6 (1.0 - 2.5)	1.6 (1.1 - 2.6)	2.0 (1.2 - 3.2)	2.3 (1.4- 3.7)	1.4 (0.9 - 2.4)

HG: hígado graso, SM: síndrome metabólico, GAV: grasa abdominal visceral, GAS: grasa abdominal subcutánea.

* Modelo 1: No Ajustado.

† Modelo 2: Ajustado por edad, tabaquismo, actividad física e hipertensión arterial.

‡ Modelo 3: Modelo 2 ajustado por los otros 4 factores cardiometabólicos de la tabla.

Ya que la prevalencia de HG, SM y GAV ≥ P₇₅ es diferente entre hombres y mujeres y a que la presencia de más uno de estos factores pudieran asociarse a un mayor estado inflamatorio, se analizó el efecto de su combinación sobre la prevalencia de PCR elevada (Fig. 7). En ambos géneros, se observó un incremento progresivo en la prevalencia de PCRas elevada con el aumento en el número de factores de riesgo. La p de tendencia fue estadísticamente significativa para ambos géneros (Hombres: p=0.042, Mujeres: p=0.048). En los hombres la presencia de HG, SM y GAV se asoció con una prevalencia de PCRas elevada de 30% mientras que 50.8% de las mujeres presentaron cifras de PCR ≥3mg/L (Fig. 7). Después de ajustar por factores de riesgo tradicionales, la probabilidad de PCRas elevada aumentó dos veces en presencia de 2 y 3

factores de riesgo (Hombres: RR 1.9 (1.03-3.7), Mujeres: RR 2.1 (1.2-3.8)).

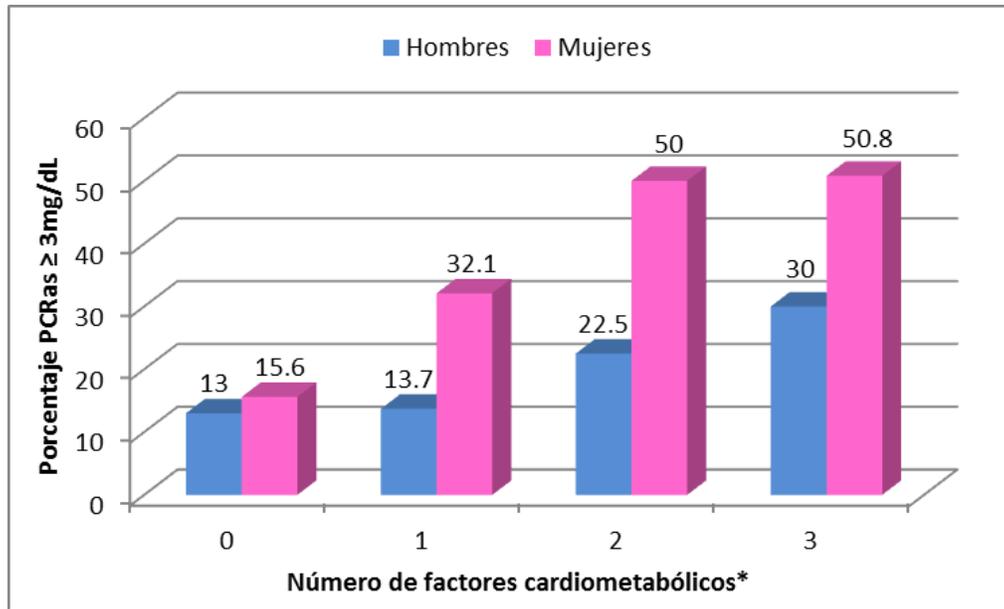


Figura 7 Prevalencia de PCRs ($\geq 3\text{mg/L}$) asociada a la combinación de EH, SM y $\text{GAV} \geq P_{75}$. * Factores cardiometabólicos: HG, SM y $\text{GAV} \geq P_{75}$. Tendencia en hombres $p=0.042$, en mujeres $p=0.048$.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio transversal realizado en 846 hombres y mujeres adultos sin diabetes mellitus y sin historia personal o familiar de EAC, se encontró una prevalencia de PCRas ≥ 3 mg/L de 26.7%, HG de 33.9%, GAV y GAS $\geq P_{75}$ de 58.4% y 53.3%, respectivamente. Después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular tradicionales, en ambos géneros el HG se asoció de manera independiente con la PCRas elevada. En las mujeres, el SM, la GAV y la GAS elevadas, también se asociaron significativamente con la PCRas ≥ 3 mg/L. Los sujetos con dos o más anormalidades metabólicas tuvieron un riesgo 2 veces mayor de presentar cifras elevadas de PCRas que los sujetos sin alteraciones metabólicas.

Los resultados confirman que 1 de cada 3 sujetos adultos de la población tienen cifras de PCR ≥ 3 mg/L [1] e HG [10]. La diferencia de estas prevalencias con otros estudios en población mexicana pudiera deberse a que la gran mayoría de ellos se realizaron en grupos pequeños y seleccionados de la población y al uso de enzimas hepáticas elevadas o ultrasonido hepático para diagnosticar la presencia de HG [1, 62, 63]. Aunque la sensibilidad del ultrasonido hepático es aceptable [64, 65], se ha demostrado que la tomografía computada tiene una mayor sensibilidad y especificidad, además de correlacionar significativamente con la cantidad de grasa en el hígado [66, 67].

En México los estudios sobre PCR se han enfocado en su papel como factor de riesgo cardiovascular más que en su asociación con el HG [1, 63]. Hasta donde sabemos, solamente hay un estudio realizado en sujetos aparentemente sanos de nivel socioeconómico medio y alto, en los que el HG diagnosticado por ultrasonido se encontró asociado a valores elevados de PCR [10]. Los resultados de ésta tesis, obtenidos en

sujetos de diferentes estratos socioeconómicos y culturales de la población y utilizando tomografía computada para identificar el HG, confirman y amplían la información previa ya que el análisis por género demuestra que existen diferencias en la asociación del HG, el SM y la obesidad visceral entre hombres y mujeres, además de un efecto aditivo de los factores de riesgo cardiometabólicos sobre la inflamación sistémica. Resultados similares se han informado en otros grupos étnicos [68, 69, 70].

Por otro lado, nuestros datos sugieren que en las mujeres la resistencia a insulina duplica la probabilidad de presentar PCRas elevada (OR 2.3, IC 95% 1.5-3.7), aún después de ajustar por factores tradicionales. Sin embargo, ésta asociación es mediada por el HG, la adiposidad visceral o el SM ya que al ajustar, además, por estos factores metabólicos la asociación entre insulina y PCR ≥ 3 mg/dL perdió significado estadístico.

La asociación significativa e independiente entre la PCRas y el HG pudiera deberse a la estrecha relación entre el tejido adiposo y el hígado. Por una parte, el HG se presenta con mayor frecuencia en los sujetos con sobrepeso y obesidad [71] y por otro lado la GAV secreta grandes cantidades de moléculas inflamatorias como IL-6 y TNF- α , entre muchas otras, las cuales son transportadas por la vena porta directamente al hígado donde estimulan la síntesis y liberación de PCR [72].

La resistencia a insulina, particularmente en sujetos con obesidad abdominal, es considerada factor de riesgo primario para el desarrollo de HG, sin embargo, no se ha demostrado la relación causal entre estos factores.

En el presente estudio, particularmente en las mujeres, se encontraron prevalencias significativamente mayores de los componentes del SM en los individuos con PCRas elevada.

Es muy probable que el SM contribuya a que el tejido graso se vuelva resistente a la insulina, aumente la hidrólisis de TG y la cantidad de AGL que llegan al hígado por el sistema porta [73]. Por otro lado, el aumento en la masa de tejido graso y el incremento en la hidrólisis de los TG mediante la lipasa sensible a hormona también contribuyen a elevar los AGL en el plasma.

La explicación convencional para la acumulación de los TG en el hígado ha sido que la obesidad y la resistencia a insulina inducen un incremento en la liberación de AGL y de adipocinas del tejido adiposo al sistema porta, sin embargo, y debido a que se conoce el papel del CD36 en el transporte de ácidos grasos y la acumulación de TG en tejidos ectópicos como músculo esquelético [74], se ha propuesto otro mecanismo en el que la resistencia insulina, aumenta la actividad del CD36 en músculo y posiblemente en el hígado [75] y la disminuye en tejido adiposo de sujetos con obesidad e HG. Este efecto diferencial de la insulina entre el tejido adiposo y el hígado explicaría la mayor captación de ácidos grasos en los hepatocitos. En el hígado los AGL son metabolizados por la β -oxidación para producir ATP o son esterificados para la síntesis de TG, que son ensamblados en las lipoproteínas VLDL, almacenadas en los hepatocitos o secretadas al plasma. Las alteraciones en estas vías metabólicas pueden conducir al desarrollo del HG.

Se sabe que aproximadamente 60% de los ácidos grasos que ingresan al hígado se originan en el tejido adiposo y 15% proviene de la dieta y de la lipólisis inducida por resistencia a insulina en el tejido graso visceral. El otro 25% de ácidos grasos del hígado se sintetiza en los

hepatocitos como resultado de la incremento de la concentración de glucosa e insulina en plasma. La hiperinsulinemia activa factores nucleares de transcripción como el SREBP-1 (proteína de unión al elemento regulador de esterol-1) y la glucosa el factor ChREBP (proteína de unión al elemento regulador de carbohidratos) que activan la enzima sintasa de ácidos grasos [76]. La mayor prevalencia de los factores cardiometabólicos encontrados en los sujetos con PCR ≥ 3 mg/dL particularmente en las mujeres, son consistentes con los mecanismos bioquímicos descritos. Pero además existen evidencias de que este proceso bioquímico es más acentuado en mujeres que en hombres [77]. Estas observaciones explicarían, al menos en parte, las diferencias por género en la asociación de los componentes del síndrome metabólico con la PCRas elevada encontradas en esta tesis.

Limitaciones del estudio. Se trata de un estudio de tipo transversal por lo que no se puede establecer una relación causa efecto entre los factores de riesgo cardiometabólicos y la presencia de PCRas elevada. La PCRas solo se determinó en una sola ocasión. Se ha sugerido que es necesario por lo menos dos mediciones de la concentración de PCRas que permita una clasificación precisa del estado inflamatorio. La TAC sin contraste como la usada en este estudio tiene una especificidad de 100% y una sensibilidad mayor de 82% solamente cuando la esteatosis es de 30% [78] por lo que sujetos con esteatosis menor pudieron no ser identificados y tiene la desventaja de exponer a los sujetos a radiación ionizante.

Fortalezas del estudio. La muestra estudiada estuvo integrada por 47.4% de hombres y 52.6% de mujeres sin antecedentes personales o familiares de EAC, sin DM, seleccionados de todos los estratos socioeconómicos de la población lo que permitió el ajuste por

potenciales factores de confusión al analizar la asociación de los factores cardiometabólicos con la PCRas. El uso de un método no invasivo con alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para identificar los sujetos con HG y analizar de manera diferencial los depósitos de GAS y GAV.

En conclusión tanto el HG como la PCR ≥ 3 mg/dL se presentan en 1 de cada 3 sujetos sin EAC ni DM. El HG en ambos géneros, el SM, la adiposidad central y la resistencia a insulina en las mujeres se asocia de manera independiente y aditiva con aproximadamente 2 veces más riesgo de valores altos de PCR. Las diferencias por género en la asociación del HG y los factores de riesgo cardiometabólico sobre el estado inflamatorio sistémico sugieren que el riesgo cardiovascular asociado a la PCR es mayor en las mujeres que en los hombres.

REFERENCIAS

- [1] Flores, M., Barquera, S., Carrión, C., Rojas, R., Villalpando, S., Olaiz-Fernández, G., y otros. (2007). Concentraciones de proteína C reactiva en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Publica de Mex*, 49, S348-S360.
- [2] Pepys, M., & Hirschfield, G. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 111(12), 1805-12.
- [3] Wilson, A., Ryan, M., & Boyle, A. (2006). The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol*, 106(3), 291-7.
- [4] Bloomgarden, Z. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and aspects of insulin action. *Diabetes Care*, 28(9), 2312-9.
- [5] Ridker, P. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107(3), 363-9.
- [6] Ridker, P., Hennekens, C., Buring, J., & Rifai, N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 342(12), 836-43.
- [7] Amezcua-Guerra, L., Springall del Villar, R., & Bojalil Parra, R. (2007). Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*, 77(1), 58-66.
- [8] Pearson, T., Mensah, G., Alexander, R., Anderson, J., Cannon, R. 3., Criqui, M., y otros. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), 499-511.
- [9] Services, U. D. (22 de September de 2005). *Guidance for Industry - Review Criteria for Assessment of C Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays*. Recuperado el 26 de November de 2012, de Food

and Drug Administration:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077167.htm>

- [10] Lizardi-Cervera, J., Chavez-Tapia, N., Pérez-Bautista, O., Ramos, M., & Uribe, M. (2007). Association among C-reactive protein, fatty liver disease, and cardiovascular risk. *Dig Dis Sci. Sep*, 52(9), 2375-9.
- [11] Musunuru, K., Kral, B., Blumenthal, R., Fuster, V., Campbell, C., Gluckman, T., y otros. (2008). The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5(10), 621-35.
- [12] Yeh, E., & Palusinski, R. (2003). C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen. *Curr Atheroscler Rep*, 5(2), 101-5.
- [13] (2008). Regulación del metabolismo. En S. Ira Fox, *Fisiología humana* (Décima ed., págs. 637-673). Madrid, España: McGraw-Hill.
- [14] PVH, C. (2009). Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente. Segunda parte. *Med Int Mex*, 25(2), 129-53.
- [15] Mirza, M. (2011). Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *ISRN Gastroenterology*, 2011, 1-11.
- [16] (2010). Abdomen. En R. Drake, W. Vogl, & A. Mitchell, *Gray Anatomía para estudiantes* (Segunda ed., pág. 292). Mosby.
- [17] Sandeep, S., Gokulakrishnan, K., Velmurugan, K., Deepa, M., & Mohan, V. (2010). Visceral & subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance & metabolic syndrome in non-diabetic south Indians. *Indian J Med Res*, 131(5), 629-35.
- [18] Lyon, C., Law, R., & Hsueh, W. (2003). Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, 144(6), 2195-200.
- [19] Berg, A., & Scherer, P. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ*

Res, 96(9), 939-49.

- [20] Barquera Cervera, S., Campos-Nonato, I., Rojas, R., & Rivera, J. (2010). Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta Médica de México*, 146(6), 397-407.
- [21] WHO. (2012). *World Health Organization. Global Health Observatory (GHO)*. Recuperado el 11 de Agosto de 2012, de http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/
- [22] Gutiérrez, J., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., y otros. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX).
- [23] Ogunbode, A., Ladipo, M., Ajayi, I., & Fatiregun, A. (2011). Obesity: An emerging disease. *Niger J Clin Pract*, 14(4), 390-4.
- [24] Yang, C., Peng, C., Liu, Y., Chen, W., & Chiou, W. (2011). Surface anthropometric indices in obesity-related metabolic diseases and cancers. *Chang Gung Med J.*, 34(1), 1-22.
- [25] González-Ortiz, M., & Martínez-Abundis, E. (2004). Concepto de resistencia a la insulina. En A. González Chávez, F. Lavallo González, & J. Ríos González, *Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular* (págs. 41-3). México, México: Intersistemas.
- [26] Gómez Cruz, J. (2008). Metabolismo intermedio. En A. Dorantes Cuéllar, C. Martínez Sibaja, & A. Guzmán Blanno, *Endocrinología clínica* (Tercera ed., págs. 373-379). México: El Manual Moderno.
- [27] Antuna-Puente, B., Disse, E., Rabasa-Lhoret, R., Laville, M., Capeau, J., & Bastard, J. (2011). How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab*, 37(3), 179-88.
- [28] Sims, E., Danforth, J., Horton, E., Bray, G., Glennon, J., & Salans, L. (1973). Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Rec Prog Horm Res*, 29, 457-96.
- [29] Pascoe, W., & Storlien, L. (1990). Inducement by fat feeding of basal hyperglycemia in rats with abnormal beta-cell function. Model for study of etiology and pathogenesis of NIDDM.

Diabetes, 39(2), 226-33.

- [30] Goto, Y., Nakayama, Y., & Yagi, T. (1958). Influence of World War II food shortage of diabetes mellitus in Japan. *Diabetes*, 7(2), 133-5.
- [31] Eckel, R., Grundy, S., & Zimmet, P. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468), 1415-28.
- [32] Tarantino, G., & Caputi, A. (2011). JNKs, insulin resistance and inflammation: A possible link between NAFLD and coronary artery disease. *World J Gastroenterol*, 17(33), 3785-94.
- [33] Kotronen, A., & Yki-Järvinen, H. (2008). Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(1), 27-38.
- [34] Rojas, R., Aguilar-Salinas, C., Jiménez-Corona, A., Shamah-Levy, T., Rauda, J., Avila-Burgos, L., y otros. (2010). Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*, 52 (Suppl 1), S11-8.
- [35] Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C., Jiménez-Coro, A., Gómez-Pérez, F., Barquera, S., & Lazcano-Ponce, E. (2012). Prevalence of obesity and metabolic syndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. *Salud Publica Mex*, 54(1), 7-12.
- [36] Wang, H., & Peng, D. (2011). New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis*, 10(176), doi: 10.1186/1476-511X-10-176.
- [37] González Chávez, A., Rosas Carrasco, O., Alexánder Rosas, G., Fernández Barros, C., Camacho Aguilera, J., & Elizondo Argueta, S. (2004). Disfunción endotelial y síndrome metabólico. En A. González Chávez, F. Lavallo González, & J. Ríos González, *Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular* (págs. 87-129). México, México: Intersistemas.
- [38] Petersen, K., & Shulman, G. (2006). Etiology of insulin resistance. *Am J Med*, 119(5 Suppl 1), S10-6.
- [39] Postic, C., & Girard, J. (2008). The role of the lipogenic pathway in the development of

hepatic steatosis. *Diabetes & Metabolism*, 34(6 Pt 2), 643-8.

- [40] Barshop, N., Sirlin, C., Schwimmer, J., & Lavine, J. (2008). Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 28(1), 13-24.
- [41] Córdova, P., Alemán, O., & Cantú, G. (2009). Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte). *Med Int Mex*, 25(1), 38-57.
- [42] Fon Tacer, K., & Rozman, D. (2011). Nonalcoholic Fatty liver disease: focus on lipoprotein and lipid deregulation. *J Lipids*, 2011(2011), doi: 10.1155/2011/783976.
- [43] Gan, L., Chitturi, S., & Farrell, G. (2011). Mechanisms and implications of age-related changes in the liver: nonalcoholic Fatty liver disease in the elderly. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2011(2011), doi: 10.1155/2011/831536.
- [44] Singh, P., Voleti, B., & Agrawal, A. (2007). A novel RBP-J kappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promoter. *J Immunol*, 178(11), 7302-9.
- [45] Marnell, L., Mold, C., & Du Clos, T. (2005). C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.*, 117(2), 104-11.
- [46] Liu, Q., Bengmark, S., & Qu, S. (2010). The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis*, 9(42), doi: 10.1186/1476-511X-9-42.
- [47] Obika, M., & Noguchi, H. (2012). Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*, 2012(2012), doi: 10.1155/2012/145754.
- [48] Lewis, J., & Mohanty, S. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci.*, 55(3), 560-78.
- [49] Farrell, G., & Larter, C. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43(2 Suppl 1), S99-S112.

- [50] Olaiz Fernández, G., Rivera Dommarco, J., Shamah Levy, T., Rojas, R., Villalpando Hernández, S., Hernández Avila, M., y otros. (2006). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- [51] Brunt, E. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: a definition and pathology. *Semin Liver Dis*, 21(1), 3-16.
- [52] Sugiuchi, H., Okabe, H., Irie, T., Uekama, K., Kayahara, N., & Miyauchi, K. (1995). Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem*, 41(5), 717-23.
- [53] DeLong, D., DeLong, E., Wood, P., Lippel, K., & Rifkind, B. (1986). A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low- density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*, 256(17), 2372-7.
- [54] Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., & Turner, R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-9.
- [55] Maurovich-Horvati, P., Massaro, J., Fox, C., Moselewski, F., O'Donnell, C., & Hoffmann, U. (2007). Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes*, 31(3), 500-6.
- [56] Sjöström, L., Kvist, H., Cederblad, A., & Tylén, U. (1986). Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *Am J Physiol*, 250(6 Pt 1), E736-45.
- [57] Kvist, H., Chowdhury, B., Grangård, U., Tylén, U., & Sjöström, L. (1988). Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr*, 48(6), 1351-61.
- [58] Sánchez-Castillo, C., Velázquez-Monroy, O., Berber, A., Lara-Esqueda, A., Tapia-Conyer, R., James, W., y otros. (2003). Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in

the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res*, 11(3), 442-51.

- [59] Alberti, K., Eckel, R., Grundy, S., Zimmet, P., Cleeman, J., Donato, K., y otros. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*, 120(16), 1640-5.
- [60] Ramjee, V., Sperling, L., & Jacobson, T. (2011). Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol*, 58(5), 457-63.
- [61] Baecke, J., Burema, J., & Frijters, J. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*, 36(5), 936-42.
- [62] Lizardi-Cervera, J., Laparra, D., Chávez-Tapia, N., Ostos, M., & Esquivel, M. (2006). Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex*, 71(4), 453-9.
- [63] Flores-Alfaro, E., Parra-Rojas, I., Salgado-Bernabé, A., Chávez-Maldonado, J., & Salazar-Martinez, E. (2008). Cardiovascular risk evaluated by C-reactive protein levels in diabetic and obese Mexican subjects. *Circ J*, 72(7), 1170-4.
- [64] Saadeh, S., Younossi, Z., Remer, E., Gramlich, T., Ong, J., Hurley, M., y otros. (2002). The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123(3), 745-50.
- [65] Kodama, Y., Ng, C., Wu, T., Ayers, G., Curley, S., Abdalla, E., y otros. (2007). Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*, 188(5), 1307-12.
- [66] Iwasaki, M., Takada, Y., Hayashi, M., Minamiguchi, S., Haga, H., Maetani, Y., y otros. (2004). Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation*, 78(10), 1501-5.

- [67] Speliotes, E., Massaro, J., Hoffmann, U., Foster, M., Sahani, D., Hirschhorn, J., y otros. (2008). Liver fat is reproducibly measured using computed tomography in the Framingham Heart Study. *J Gastroenterol Hepatol*, 23(6), 894-9.
- [68] Ndumele, C., Nasir, K., Conceição, R., Carvalho, J., Blumenthal, R., & Santos, R. (2011). Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(8), 1927-32.
- [69] Nakanishi, N., Shiraishi, T., & Wada, M. (2005). C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: the Minoh Study. *Circ J*, 69(4), 386-91.
- [70] Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C., Giugliano, G., Masella, M., Marfella, R., y otros. (2003). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 289(14), 1799-804.
- [71] Lazo, M., & Clark, J. (2008). The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*, 28(4), 339-50.
- [72] Castell, J., Gómez-Lechón, M., David, M., Fabra, R., Trullenque, R., & Heinrich, P. (1990). Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*, 12(5), 1179-86.
- [73] Browning, J., & Horton, J. (2004). Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*, 114(2), 147-52.
- [74] Bonen, A., Parolin, M., Steinberg, G., Calles-Escandon, J., Tandon, N., Glatz, J., y otros. (2004). Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *FASEB J*, 18(10), 1144-6.
- [75] Greco, D., Kotronen, A., Westerbacka, J., Puig, O., Arkkila, P., Kiviluoto, T., y otros. (2008). Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 294(5),

G1281-7.

- [76] Larter, C., Chitturi, S., Heydet , D., & Farrell, G. (2010). A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol*, 25(4), 672-90.
- [77] Nielsen, S., Guo , Z., Johnson , C., Hensrud , D., & Jensen , M. (2004). Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*, 113(11), 1582-8.
- [78] Park , S., Kim , P., Kim , K., Lee, S., Yoon, S., Park, S., y otros. (2006). Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*, 239(1), 105-12.

No llenar esta área

III. ESCOLARIDAD

1. Indique el grado de escolaridad máximo obtenido

- | | |
|--------------------------|--|
| 1) Analfabeta | 7) Carrera técnica |
| 2) Lee y escribe | 8) Preparatoria o equivalente incompleta |
| 3) Primaria incompleta | 9) Preparatoria completa |
| 4) Primaria completa | 10) Licenciatura |
| 5) Secundaria incompleta | 11) Maestría |
| 6) Secundaria completa | 12) Doctorado |

IV. OCUPACION

1. Ocupación: (especifique) _____
2. ¿Cuántas horas al día trabaja?
3. ¿Cuántos días a la semana trabaja?
4. Turno al que pertenece:
- __1) Matutino __2) Vespertino __3) Nocturno __4) Mixto __5) Variable
5. Su salario mensual es:
- __1) No percibe salario __2) Un salario mínimo o menos __3) 2 a 3 salarios mínimos
- __4) 4 a 7 salarios mínimos __5) 8 o más salarios mínimos
6. ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted?
7. ¿Cuántas personas contribuyen al ingreso familiar?
8. ¿A cuánto asciende el ingreso familiar mensual?
- __1) Un salario mínimo o menos __3) 4 a 7 salarios mínimos
- __2) 2 a 3 salarios mínimos __4) 8 o más salarios mínimos

V. ANTECEDENTES FAMILIARES

1. ¿Dónde nacieron sus padres? Padre _____ Madre _____
2. ¿Dónde nacieron sus abuelos paternos? Abuelo _____ Abuela _____
3. ¿Dónde nacieron sus abuelos maternos? Abuelo _____ Abuela _____
4. ¿Dónde nació usted? _____
5. ¿Tuvo o tiene familiares con las siguientes enfermedades?
- [NOTA para el encuestador: 1 = Sí 2 = No 3 = No sabe (Padre=1, Madre=2, tiosmat=3, fospat=4, abomat=5, abopat=6, abamat=7, abapat=8, hermanos=9, otros=10)]

Enfermedad	Sí/No/No sabe	Quiénes (Padre, madre, abuelos, tíos, hermanos, hijos)	
1. HTA sistémica	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
2. E A C prematura *	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
3. E V C	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
4. E V P	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
5. Dislipidemia	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
6. Diabetes	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
7. Obesidad	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>
8. Gota	_____	_____/_____/_____/_____/_____	<input type="checkbox"/>

* < 55 años en hombres; < 65 años en mujeres

No llenar esta área

6. ¿Las enfermedades fueron diagnosticadas por un médico? Si _____ No _____

VI. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS: (Participantes del sexo masculino, pasar a la sección VII)

1. ¿A qué edad tuvo su primera menstruación? _____ años
2. ¿Cuántos embarazos ha tenido? _____
3. Número de partos _____
4. Número de cesáreas _____
5. Número de abortos _____
6. ¿Actualmente toma anticonceptivos orales? Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta número 8)
7. ¿Cuánto tiempo los ha tomado? _____ meses _____ años
8. ¿Alguna vez en su vida tomó anticonceptivos orales? Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta número 10)
9. ¿Cuánto tiempo los tomó? _____ meses _____ años
10. ¿A qué edad presentó la menopausia? _____ años No sabe No aplica
¿Por qué? _____
11. ¿Después de la menopausia ha tomado hormonas? Sí _____ ¿Cuál(es)? _____
Dosis _____
No _____ (pasar a la sección VII número)
12. ¿Cuánto tiempo las tomó? _____ meses _____ años
13. Actualmente ¿toma hormonas para la menopausia? Sí _____ ¿Cuál(es)? _____
Dosis _____
No _____

VII. ANTECEDENTES PERSONALES DE FACTORES DE RIESGO CORONARIO

VII.1 Actividad física

1. ¿La mayor parte de su tiempo libre lo dedica a leer, ver tv o descansar? Sí _____ No _____
2. Actualmente ¿practica ejercicio físico? Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta VII.2)
3. ¿Desde hace cuanto tiempo lo practica?
1) menos de 1 año 2) 1 a 2 años 3) 2 a 3 años 4) 5 años o más
4. ¿Qué ejercicio físico practica?
1) Caminar 2) Bicicleta 3) Nadar 4) De cancha 5) De gimnasio 6) Otro (especifique) _____
5. ¿Cuántos minutos dura su sesión de ejercicio?
_____ 1) 15 min. _____ 4) 40 min.
_____ 2) 20 min. _____ 5) 60 min.
_____ 3) 30 min. _____ 6) > 60 min.
6. ¿Con qué frecuencia lo practica?
1) Todos los días 2) Una vez/semana 3) 2 veces/semana 4) 3-5 veces/semana
5) Una vez por mes 6) Dos veces al mes

VII.2 Tabaquismo

1. ¿Fuma actualmente? Sí ____ No ____ (pasar a la pregunta número 4)
2. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día?

____ 1) sólo ocasionalmente	____ 4) 11 a 15
____ 2) 1 a 5	____ 5) 15 a 20
____ 3) 6 a 10	____ 6) más de 20

 ¿Cuántos? _____ cigarrillos
3. ¿Cuánto tiempo ha fumado?

____ 1) menos de un año	____ 3) de 6 a 10 años
____ 2) de 1 a 5 años	____ 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? _____ años
4. ¿Alguna vez ha fumado? Sí ____ No ____ (pasar a la sección número VII.3)
5. ¿Cuánto tiempo fumó?

____ 1) menos de un año	____ 3) de 6 a 10 años
____ 2) de 1 a 5 años	____ 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? _____ años
6. ¿Cuántos cigarrillos fumaba en un día?

____ 1) Sólo ocasionalmente	____ 4) 11 a 15
____ 2) 1 a 5	____ 5) 15 a 20
____ 3) 6 a 10	____ 6) más de 20

 ¿Cuántos? _____ cigarrillos
7. ¿Hace cuánto dejó de fumar?

____ 1) menos de 1 mes	____ 4) de 6 a 10 años
____ 2) menos de 1 año	____ 5) más de 10 años
____ 3) de 1 a 5 años	¿Cuántos? _____ años

VII.3 Consumo de Alcohol

1. En los últimos 6 meses ¿ha consumido alguna bebida que contenga alcohol? Si ____ No ____ (pasar a la pregunta número 6)
2. ¿Qué tipo de bebida ingiere con mayor frecuencia?

1) Tequila	4) Cerveza
2) Brandy o Cognac	5) Pulque
3) Ron	6) Otro (Especifique): _____
3. ¿Con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas?

1) Esporádicamente	4) Una vez a la semana
2) Una vez al mes	5) 2 a 5 veces por semana
3) 2 a 3 veces al mes	6) Diario
4. Cuando ingiere bebidas alcohólicas, ¿cuántos vasos o copas consume en promedio?

____ 1-3	____ 4-6	____ 6 ó más
----------	----------	--------------

 ¿Cuántos? _____ vasos
5. ¿Ha llegado alguna vez a la embriaguez?

1) Nunca	4) Una vez al mes
2) En una ocasión	5) Una vez a la semana
3) Esporádicamente	6) Diario
6. Hace más de 6 meses ¿consumía bebidas alcohólicas? Si ____ ¿Qué tipo de bebida?(ver opciones pregunta 2) ____ No ____ (pasar a la sección VII.4)
7. ¿Hace cuanto tiempo dejó de hacerlo? ____ años ____ meses
8. ¿Cuánto tiempo tomó?

1) Menos de un año	3) 2 a 3 años
2) 1 a 2 años	4) 5 años o más

No llenar esta área

9. ¿En qué cantidad? _____ Vasos o copas al (a la)
_____ 1) Mes _____ 2) Semana _____ 3) Día _____ 4) al Año
10. ¿Con qué frecuencia llegaba a la embriaguez?
1) Diario_____ 2) Una vez/semana_____ 3) Una vez/mes_____ 4) Esporádicamente_____ 5) Nunca_____

VII.4 Uso de multivitamínicos

1. ¿Actualmente toma vitaminas o polivitamínicos? Sí _____ No _____
2. ¿Cuánto tiempo lleva tomándolo?
1) Menos de 6 meses 2) De 6 meses a 1 año 3) 1 a 3 años
4) De 3 a 5 años 5) Más de 5 años
3. Mencione cual(es): _____

VII.5 Sobre peso y obesidad

1. ¿El paciente tiene exceso de peso? Sí _____ No _____ (pasar a la sección VII.6)
2. Tiempo de evolución de exceso de peso:
_____ 1) <1 año _____ 4) de 11 a 15 años
_____ 2) de 1 a 5 años _____ 5) de 16 o > años
_____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta para bajar de peso? Sí _____ No _____
4. Usted sigue la dieta indicada:
_____ 1) Muy bien _____ 2) Bien _____ 3) Regular _____ 4) Mal
5. ¿Le han indicado realizar ejercicio físico? Sí _____ No _____
6. ¿Le han indicado algún medicamento para bajar de peso? Sí _____ No _____
7. ¿Qué medicamento (s)? _____

VII.6 Diabetes

1. El paciente tiene diabetes:
Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta VII.7) No sabe _____ (pasar a la pregunta VII.7)
2. Tiempo conocido de evolución de la diabetes:
_____ 1) <1 año _____ 4) de 11 a 15 años
_____ 2) de 1 a 5 años _____ 5) de 16 o más años
_____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta para el cuidado de su diabetes? Sí _____ No _____
4. Usted sigue la dieta indicada
_____ 1) Muy bien _____ 2) Bien _____ 3) Regular _____ 4) Mal

No llenar esta área

5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar su diabetes? Sí ____ No ____
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- ____ 1) Sulfonilureas ____ 4) Insulina
____ 2) Biguanidas ____ 5) Insulina + hipoglucemiantes orales
____ 3) Tiazolidinedionas ____ 6) Otros
7. ¿Con qué frecuencia toma/inyecta el medicamento?
- ____ 1) Todos los días ____ 3) 5 días/ semana ____ 5) Ocasionalmente
____ 2) 6 días/semana ____ 4) 4 días/semana ____ 6) Nunca lo toma

VII.7 Dislipidemia

1. El paciente tiene dislipidemia. Sí ____ No ____ (pasar a la sección VII.8) No sabe ____ (pasar a la sección VII.8)
2. Tiempo conocido de evolución de la dislipidemia:
- ____ 1) <1 año ____ 4) de 11 a 15 años
____ 2) de 1 a 5 años ____ 5) de 16 o más años
____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta como parte de su tratamiento? Sí ____ No ____
4. Usted sigue la dieta indicada
- ____ 1) Muy bien ____ 2) Bien ____ 3) Regular ____ 4) Mal
5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar sus lípidos? Sí ____ No ____
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- ____ 1) Estatina ____ 2) Fibratos ____ 3) Estatina + Fibratos ____ 4) Estatina + Ezetimiba
7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?
- ____ 1) Todos los días ____ 3) 5 días/ semana ____ 5) Ocasionalmente
____ 2) 6 días/semana ____ 4) 4 días/semana ____ 6) Nunca lo toma

VII.8 Hipertensión

1. El paciente tiene hipertensión arterial. Sí ____ No ____ (pasar a la sección VIII) No sabe ____ (pasar a la sección VIII)
2. Tiempo conocido de evolución de HTA:
- ____ 1) <1 año ____ 4) de 11 a 15 años
____ 2) de 1 a 5 años ____ 5) de 16 o más años
____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Ha disminuido el consumo de sal? Sí ____ No ____
4. ¿Le han indicado medicamentos para controlar la presión? Sí ____ No ____
5. ¿Qué medicamentos toma?
- ____ 1) BB ____ 4) AAT₁
- ____ 2) IECA ____ 5) Diurético
- ____ 3) ACC ____ 6) Otro(s) _____

No llenar esta área

6. ¿Cuántos medicamentos toma para controlar la HTA? _____
7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?
- _____ 1) Todos los días _____ 3) 5 días/ semana _____ 5) Ocasionalmente
 _____ 2) 6 días/semana _____ 4) 4 días/semana _____ 6) Nunca lo toma

VII.9 Infección

1. ¿Tiene usted alguna infección crónica? 1. caries _____ 2. Tuberculosis _____
2. ¿En las últimas semanas ha tenido alguna infección? 1. Diarrea _____ 2. Gripe _____ 3. Faringitis _____ 4. de vías urinarias _____ 5. Otras _____
3. ¿Ha tenido usted hepatitis viral? 1. Sí _____ 2. No _____ 3. No sabe _____
 ¿Qué tipo de hepatitis? 1. A _____ 2. B _____ 3. C _____ 4. E _____ 5. No sabe _____

VIII. HISTORIA PERSONAL DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

¿Ha tenido usted alguna de las siguientes enfermedades?

	Sí	No	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha
1. Infarto al miocardio	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2. Angina inestable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3. Angina estable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4. Intervención coronaria percutánea	_____	_____	_____	_____	_____	_____
5. Cirugía de revasc. coronaria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
6. Evento vascular cerebral	_____	_____	_____	_____	_____	_____
7. Isquemia cerebral transitoria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
8. Enfermedad vascular periférica	_____	_____	_____	_____	_____	_____
9. Colocación de Stent	_____	_____	_____	_____	_____	_____

IX. INDICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ACTUAL:

1. PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA
- _____ 1) Angina estable CF 0-1 con estudios inductores de isquemia (+)
 _____ 2) Angina estable CF II-III de la CCS*
 _____ 3) Deterioro de la CF según la CCS*
 _____ 4) Angina inestable**

*Independientemente de que tenga o no estudios inductores de isquemia.

**Nota para el monitor clínico: En caso de que la nota del cardiólogo de la CE mencione como motivo del estudio "angina inestable", preguntar al paciente si ha tenido angina (o sus equivalentes) en las últimas 48 horas, especialmente en reposo y/o si el patrón es en crescendo. Si la respuesta es afirmativa favor de consultar con el cardiólogo de la CE que participa en el estudio para evaluar si el paciente debe ser hospitalizado.

X. DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (kg): _____ Talla (m): _____ Circunferencia de cintura (cm) _____ Circunferencia de cuello (cm) _____

	1ª	2ª	3ª	Promedio
Tensión arterial: Sistólica:	_____	_____	_____	_____
Diastólica:	_____	_____	_____	_____
Frecuencia Cardíaca (lpm):	_____	_____	_____	_____

XI. RESULTADOS DE LABORATORIO Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN

- 1. Colesterol total _____mg/dl
- 2. C-HDL _____mg/dl
- 3. C-LDL _____mg/dl
- 4. C no HDL _____mg/dl
- 5. Triglicéridos _____mg/dl
- 6. Glucosa _____mg/dl
- 7. Ácido úrico _____mg/dl
- 8. Urea _____mg/dl
- 9. Creatinina _____mg/dl
- 10. PCR _____g/dl
- 11. Troponina _____mg/dl
- 12. CPK-MB _____U/ml
- 13. CPK _____U/ml
- 14. Leucocitos totales _____
- 15. Hemoglobina _____g/L

***Nota para el encuestador:** *Los resultados de laboratorio de perfil de lípidos y glucosa "NO" deben tomarse de los existentes en el expediente. Estos resultados deberán obtenerse de forma diferida dado que al final de este cuestionario basal se deberá tomar una muestra sanguínea que será procesada en el laboratorio del Dr. Carlos Posadas.*

El ácido úrico, creatinina, PCR, troponina, CPK-MB, CPK, leucocitos totales, hemoglobina "SI" se capturarán del expediente en el momento de la entrevista para este efecto se deberán tomar los resultados más recientes.

16. ¿Cuál es el valor de la fracción de expulsión del ventrículo (FEVI) más reciente?

_____ Anotar el valor (%). Fecha: _____

17. ¿Cuál fue el método empleado para evaluar la FEVI?

_____ 1) ECO _____ 2) M. Nuclear

XII. DIAGNOSTICOS ACTUALES:

Anotar cuales de los siguientes diagnósticos presenta el paciente al momento de su evaluación inicial en el estudio:

- Cardiopatía isquémica Sí _____ No _____
- Angina inestable Sí _____ No _____
- Angina estable Sí _____ No _____
- HTA sistémica Sí _____ No _____
- Dislipidemia Sí _____ No _____
- Diabetes Sí _____ No _____
- Hiperuricemia Sí _____ No _____
- Tabaquismo Sí _____ No _____
- Sobrepeso Sí _____ No _____
- Obesidad Sí _____ No _____
- Sedentarismo Sí _____ No _____

XIII. TRATAMIENTO E INDICACIONES

1. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos recibe el paciente al momento de realizar la entrevista inicial?

Grupo de medicamento	Si=1/No=2	Nombre genérico	Dosis TOTAL diaria (mg)
Estatinas			
Fibratos			
Inhibidores de la absorción			
Niacina			
Beta bloqueadores			
IECAS			
A.R.A. (SARTANES)			
Diuréticos			
Antagonistas de Ca			
Nitratos			
Hipoglucemiantes orales			
Sulfonilureas			
Biguanidas			
Tiazolidinedionas			
Inhibidores de DPP-4			
Tratamiento con insulina			
Aspirina			
Clopidogrel			
Anticoagulantes orales			

XIV. AUTOPERCEPCIÓN DE ESTRÉS (Pregunta Goteborg, Am J Cardiol 1991; 68:1171-1175)

1. ¿Se ha sentido tenso, irritable, ansioso o ha tenido dificultades para dormir como consecuencia de algún problema en su trabajo o en su hogar?

- 1.- Nunca me he sentido así.
- 2.- 1 ó más veces.
- 3.- He tenido algunos periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 4.- He tenido múltiples periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 5.- He tenido estrés de forma permanente en el último año.
- 6.- He tenido estrés de forma permanente en los últimos 5 años.

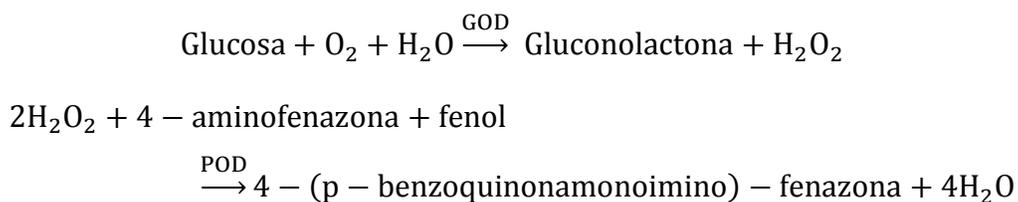
Aplicado y revisado por: _____
(iniciales, firma y fecha)

Ultima modificación 13 octubre 2010, Rosalinda Posadas Sánchez

ANEXO 2. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

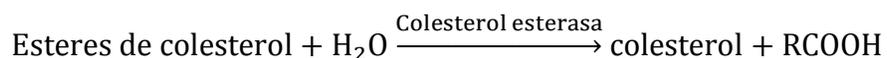
Determinación de glucosa: Método enzimático-colorimétrico (GOD-PAP)

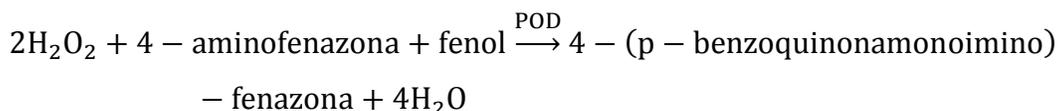
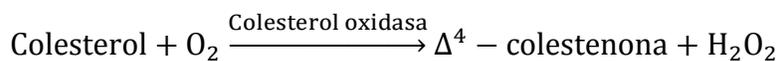
Por medio del oxígeno del aire, la glucosa se oxida a gluconolactona bajo la acción de la glucosa oxidasa (GOD). También se forma peróxido de hidrógeno que, en presencia de la peroxidasa (POD), oxida a 4-aminofenazona y fenol a 4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenazona. La intensidad cromática del colorante rojo es directamente proporcional a la concentración de glucosa y se mide espectrofotométricamente.



Determinación de colesterol total: Método enzimático-colorimétrico (CHOD-PAP)

Los esteres de colesterol son hidrolizados por la enzima colesterol esterasa produciendo colesterol y ácidos grasos. Posteriormente, el colesterol es oxidado por la colesterol oxidasa dando como productos Δ^4 -colestenona y peróxido de hidrógeno, éste último es medido a través de una reacción de Trinder. El peróxido de hidrógeno en presencia de la POD, reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar 4-(p-benzoquinonamonoimino)-fenazona que es un compuesto rojo. La intensidad cromática del colorante rojo formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol y se mide espectrofotométricamente.

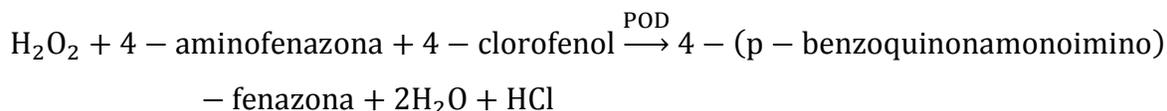
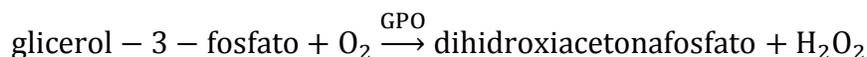
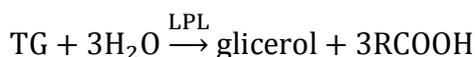




Determinación de triglicéridos: Método enzimático-colorimétrico (GPO-PAP)

Este método emplea una lipasa lipoproteica (LPL) de microorganismos, para la hidrólisis completa y rápida de TG a glicerol. El glicerol es fosforilado por medio de la enzima glicerol cinasa (GK), dando como producto glicerol-3-fostato. Éste último es oxidado mediante la glicerol-fosfato oxidasa (GPO) generando dihidroxiacetonafosfato y peróxido de hidrógeno.

El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la POD con 4-aminofenazona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de Trinder. La intensidad cromática del colorante rojo es directamente proporcional a la concentración de TG y puede medirse espectrofotométricamente.

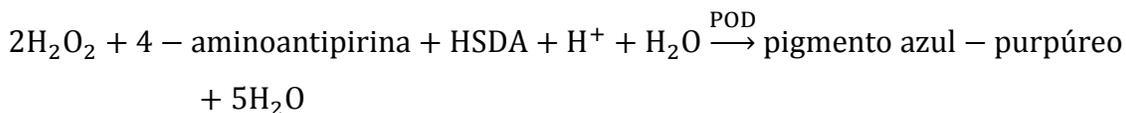
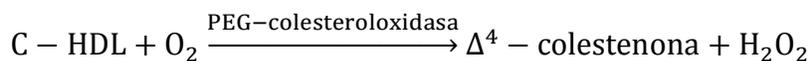
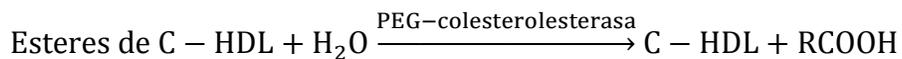


Determinación de C-HDL: Método enzimático-colorimétrico homogéno

Es un método que permite determinar la concentración de C-HDL sin necesidad de separarlo del resto de las lipoproteínas. En presencia de sulfato de magnesio, el sulfato de dextrano forma complejos solubles en agua, selectivamente con LDL, VLDL y quilomicrones resistentes contra las enzimas modificadas por el polietilenglicol (PEG).

La concentración de C-HDL se determina enzimáticamente por la colesterol esterasa y colesterol oxidasa acopladas con PEG a los grupos amínicos (aprox. 40%).

La colesterol esterasa provoca el desdoblamiento de los esteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos. En presencia de oxígeno, el colesterol es oxidado por la colesterol oxidasa a Δ^4 -colestenona y peróxido de hidrógeno. Bajo la acción catalítica de la POD, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA (N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica) para formar un colorante purpúreo azul. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide espectrofotométricamente.



Determinación de insulina: Radioinmunoanálisis

El ensayo de insulina de Millipore emplea insulina humana marcada con ^{125}I y un antisuero de insulina humana para determinar la concentración de insulina en suero, plasma o medios de cultivo de tejidos por la técnica de doble anticuerpo/PEG.

Determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad: inmunonefelometría

Las partículas de poliestireno recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico contra la PCR humana, al mezclarse con muestras que contienen PCR forman agregados, los cuales van a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

ANEXO 3. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA (BEACKE)

Fecha ____/____/____

No Folio_____

Apellido Paterno_____Apellido Materno_____ -

Nombre_____

1.- ¿Cuál es su ocupación principal?_____

2.- En el trabajo estoy sentado:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

3.- En el trabajo estoy de pie:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

4 En el trabajo camino:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

5.- En el trabajo cargo cosas pesadas:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

6.- Después de trabajar estoy cansado:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

7.- En el trabajo sudo:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

8.- En comparación con otras personas de mi edad, creo que mi trabajo es físicamente:

1	2	3	4	5
Más ligero	Ligero	Igual de pesado	pesado	Más pesado

9.- ¿Hace algún deporte? Si _____, No _____

Si lo hace:

¿Qué deporte hace con más frecuencia? _____

¿Cuántas horas a la semana?

<1 1-2 3 4 >4

¿Cuántos meses al año?

<1 1-3 4-6 7-9 >9

Si hace un segundo deporte:

¿Qué deporte es? _____

¿Cuántas horas a la semana?

<1 1-2 3 4 >4

¿Cuántos meses al año?

<1 1-3 4-6 7-9 >9

10.- En comparación con otras personas de mi edad, creo que mi actividad física durante mi tiempo libre es:

1	2	3	4	5
Mucho menor	Menor	Igual	Mayor	Mucho mayor

11.-Durante mi tiempo libre sudo:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

12.- Durante mi tiempo libre hago deporte:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

13.- Durante mi tiempo libre veo televisión:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

14.- Durante mi tiempo libre camino:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

15.- Durante mi tiempo libre uso la bicicleta:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

16.- ¿Cuántos minutos camina y/o usa bicicleta al día para ir al trabajo, a la escuela o de compras?

<5	5-15	16-30	31-45	>45
----	------	-------	-------	-----

ANEXO 4. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Departamentos de Endocrinología y Genética del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE SANO (Investigación Bioquímica y Tomografía)

TITULO: "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA)

Investigadores principales: Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Dra. María Teresa Villarreal Molina,
Dr. Carlos Posadas Romero y Dr. Erick Kimura Hayama.

Estimado Señor(a):

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación debido a que usted se encuentra clínicamente sano y no está bajo ningún tratamiento. Antes de que decida participar, es importante que sepa por qué se está haciendo esta investigación y lo que implica. Por favor tómese todo el tiempo necesario para leer la siguiente información, coméntela, si así lo desea, con su médico, familiares o con sus amigos. Pregunte cualquier cosa que no le haya quedado del todo clara o si desea más información.

PROPÓSITO

El propósito de este estudio es investigar la función de las partículas de colesterol bueno, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y compararlos con personas sanas como usted.

PROCEDIMIENTOS.

Usted acudirá 1 vez al Departamento de Endocrinología, donde le atenderá un médico endocrinólogo. Si usted reúne las condiciones para el estudio y acepta participar, se le harán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se le pedirá que conteste un cuestionario para conocer sus antecedentes familiares y personales.
2. El médico le hará un examen físico y medirá su estatura, peso, circunferencia de cintura, presión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Se le tomará una muestra de sangre, equivalente a 3 cucharadas.
4. Será necesario que se presente en ayuno de 12 horas, sin haber ingerido exceso de bebidas alcohólicas.
5. Su muestra de sangre servirá para realizar estudios de colesterol y triglicéridos. También se realizarán estudios especiales del funcionamiento de las partículas de HDL (colesterol bueno).
6. Para conocer si las arterias de su corazón tienen placas de grasa calcificadas, se le practicará el estudio radiológico conocido como Tomografía Computada para evaluación del Índice de Calcio. Es un estudio no invasivo que no requiere de administración de medio de contraste por vía oral o intravenosa. La duración del estudio es de aproximadamente 10 minutos. Sin embargo, como el procedimiento requiere que la frecuencia cardíaca (número de latidos cardíacos por minuto) se encuentre por debajo de 80, en algunas personas es necesario administrar 50-100 mg de atenolol (medicamento que controla la frecuencia cardíaca) por vía oral antes de efectuar la tomografía, lo que puede aumentar el tiempo de estancia a 30-60 minutos en el departamento de Radiología. Para estudiar las arterias que llevan sangre al cerebro, se medirá el grosor de la pared de estas arterias con ultrasonido. Este procedimiento no produce molestias, no tiene riesgos y se realiza en 5 minutos.
7. Se le practicará el estudio radiológico conocido como Tomografía Computada de un solo corte, para conocer la cantidad de grasa dentro de su abdomen (grasa visceral).

RIESGOS E INCONVENIENTES

Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. En algunas personas se puede presentar un hematoma (moretón) que desaparece en varios días.

Iniciales del participante _____

Número del participante _____

En caso de que usted padezca de asma, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, baja presión o alergia conocida al atenolol, favor de comentarlo directamente con el personal que le aplicó el cuestionario o con los médicos del área de Radiología, quienes valorarán si usted puede o no recibir el atenolol. Después del estudio usted puede realizar normalmente sus actividades.

BENEFICIOS

La visita al médico, los exámenes de laboratorio y el estudio radiológico son sin costo para usted. Es importante que usted sepa que no percibirá pago alguno por participar de manera voluntaria en el estudio.

Con el estudio de Tomografía podremos estimar la cantidad de placas de grasa calcificadas en las arterias de su corazón, lo cual permitirá, junto con los resultados de lípidos en sangre, glucosa y sus cifras de tensión arterial, sugerir modificaciones en su estilo de vida y tratamiento médico como medidas preventivas de futuros eventos cardiacos.

Sus resultados de glucosa, grasas en la sangre, así como los de la Tomografía pueden ser recogidos en 2 semanas.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y DERECHO DE LAS PERSONAS A TERMINAR SU PARTICIPACIÓN.

Su participación en este estudio es voluntaria. Si decide participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento. Puede rehusarse a participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE LA INFORMACIÓN

La información personal, la obtenida por el cuestionario y los resultados de laboratorio se codificarán (su nombre no aparecerá en ninguna publicación o informe que se genere del estudio).

Toda la información que se obtenga, se almacenará en un lugar seguro y nos ajustaremos a los procedimientos internos y regulaciones gubernamentales para proteger la información personal y de laboratorio. Sin embargo, la información que se obtenga por el cuestionario y la generada por el laboratorio se consultará para comprobar que es correcta y corresponde a los exámenes que le fueron practicados. Esto lo hará el personal que participa en la realización del estudio y que mantendrá la confidencialidad de su información.

Confirmando haber leído las declaraciones de la forma de consentimiento informado para la realización del estudio "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA).

Confirmando también que el Dr. _____ me ha explicado toda la información y los procedimientos del estudio, el día _____ durante el proceso de consentimiento para este estudio.

Confirmando que se me ha dado la oportunidad de hacer las preguntas sobre el estudio y haber quedado satisfecho con las respuestas y explicaciones que se me proporcionaron.

Se me ha dado el tiempo suficiente para leer con cuidado la información, comentarla con otras personas y decidir si participo, o no, en este estudio.

Estoy de acuerdo con participar en este estudio.

Firma del participante _____ Fecha _____

Nombre completo del participante _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Nombre completo del testigo. _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Nombre completo del testigo. _____

Firma de la persona que aplicó la carta de consentimiento. _____ Fecha _____

Nombre completo. _____