



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
División de estudios de Posgrado
Facultad de Medicina



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PATOLOGÍA CLÍNICA

“EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA, EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DE MÁS 10 AÑOS DE EVOLUCIÓN E HIPERTENSOS DERECHOHABIENTES DEL IMSS Y SU CORRELACIÓN CON NIVELES PLASMÁTICOS DE CITOCINAS ANTI Y PRO INFLAMATORIAS”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA

DRA. ALMA GISELLE SALAS TREJO

Médico Residente. Curso de Especialización en Patología Clínica

ASESOR

Dr. Miguel Cruz López

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica

Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”

Centro Médico Nacional Siglo XXI

ASESOR

Dra. Alicia Contreras Rodríguez

División de Estudios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento

UMAE Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

MÉXICO DF. 20 JUNIO DEL 2014



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.

El presente estudio pertenece al actual protocolo de investigación “Escaneo genómico completo del paciente con diabetes tipo 2 para la búsqueda de nuevos marcadores de asociación con la enfermedad” con autorización de la Comisión Nacional de Investigación Científica con número de registro R-2011-785-018, a cargo del Dr. Miguel Cruz López, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del hospital de Alta Especialidad Médica (Dr. Bernardo Sepúlveda) Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

CONTENIDO

I.	INDICE DE TABLAS	5
II.	INDICE DE ANEXOS	6
III.	ABREVIATURAS	7
IV.	INTRODUCCIÓN	10
V.	MARCO TEORICO	12
5.1	Epidemiología de la Diabetes	12
5.2	Teorías de la fisiopatología de la Diabetes	14
5.3	Mediadores Inflamatorios en Diabetes Mellitus tipo 2	17
5.4	Marcadores inflamatorios en la DT2 y sus complicaciones	17
5.5	Diabetes Mellitus tipo 2 y daño endotelial	19
5.6	Regulación del tono vascular	20
5.7	Disfunción endotelial	21
5.8	Citocinas y aterosclerosis	23
5.9	Adiponectina	26
5.10	Interleucina 6	27
5.11	Interleucina 10	28
5.12	Resistina	29
5.13	Grosor de la Intima media carotidea y factores de riesgo	31
VI.	PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
VII.	JUSTIFICACIÓN	33
VIII.	OBJETIVOS	34
IX.	HIPÓTESIS	35
X.	MATERIAL Y MÉTODOS	36

10.1	Diseño del estudio	36
10.2	Criterios de selección	36
10.3	Tamaño de la muestra	37
10.4	Variabes	39
10.5	Análisis estadístico	50
10.6	Descripción general del estudio	50
10.7	Aspectos éticos	52
XI.	RESULTADOS	54
XII.	DISCUSIÓN	59
XIII.	CONCLUSIÓN	62
XIV.	ANEXOS	63
XV.	REFERENCIAS	72

I. INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros basales antropométricos y clínicos de la muestra inicial por grupos de estudio en mediana (rango intercuartil) o en (%) según sea el caso.	54
Tabla 2. Parámetros bioquímicos de los participantes de acuerdo a la edad de inicio de la DT2 en medianas (rango intercuartil) o en porcentaje (%) según sea el caso.	56
Tabla 3. Parámetros inflamatorios de los participantes de acuerdo a la presencia de DT2 y DT2 e HTA en mediana (rango intercuartil).	57
Tabla 4. Parámetros del ultrasonido vascular de los participantes de acuerdo a la presencia de DT2 y DT2 con HAS en medias (\pm DE), mediana (\pm rango intercuartil) o n (%) según sea el caso.	58

II. INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE DICTAMEN DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR LA COMISION NACIONAL CIENTIFICA	63
ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	64
ANEXO 3. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	65
ANEXO 4. REPORTE DE RESULTADOS DE LABORATORIO	68
ANEXO 5. REPORTE DE ULTRASONIDO DOPPLER CAROTÍDEO	69
ANEXO 6. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	70

III. ABREVIATURAS

ACV	Enfermedad cerebrovascular
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosín difosfato
AGEs	Productos de glicación avanzada
AHA	American Heart Association
ASCVD	Estimador de riesgo de enfermedad aterosclerótica Cardiovascular
ATP	Adenosín trifosfato
CE	Células endoteliales
CSF	Factor estimulante de colonias
COX	Enzima ciclooxygenasa
DE	Disfunción endotelial
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DM	Diabetes Mellitus
DT2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EDHF	Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
eNOS	Oxido nítrico sintetasa
ETA	Células de músculo liso

ETB-B1,2	Receptores de células de músculo liso
ET-1	Endotelina-1
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HLA	Antígeno leucocitario humano
HDL-c	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión Arterial
ICAM	Moléculas de adhesión intracelular
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IFN	Interferon
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IMTc	Grosor de la íntima-media carotídea
INEGI	Instituto Nacional de Estadística Geográfica
iNOS	Isoforma óxido nítrico inducible
JNC	Guías Americanas para el manejo de la hipertensión
LDL-c	Lipoproteínas de baja densidad
MAPK	Proteínas quinasas activadas por mitógenos
NYHA	Asociación del Corazón de Nueva York
NO	Óxido Nítrico

OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Activador de plasminógeno inhibidor-1
PCR	Proteína C reactiva
PGI 2	Prostaciclina
PPARα	Receptor activador de la proliferación peroximal
RCV	Riesgo Cardiovascular
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SICA	Síndrome coronario agudo
SM	Síndrome Metabólico
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido
TFG	Tasa de filtración glomerular
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TXA	Tromboxano
USG	Ultrasonografía
VCAM-1	Moléculas de adhesión endotelial vascular 1
vWF	Factor de Von Willebrand

IV. INTRODUCCIÓN

Se ha descrito que la Diabetes Tipo 2 (DT2) es la más común de las Diabetes Mellitus (DM), la cual comprende casi el 90% de los diagnósticos de las personas con diabetes en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito que el aumento en la morbilidad de la DM ha sido en gran parte por el resultado de un exceso de peso corporal e inactividad física, los cuales están relacionados con estilos de vida poco saludables y un factor genético heredable.ⁱ

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha estimado que más de 371 millones de personas tienen diabetes en el mundo, y ha proyectado que para el año 2030 esta cifra alcanzará los 552 millones. El panorama es muy desalentador ya que no solo su incidencia ha ido en incremento sino también las muertes relacionadas con sus complicaciones. La OMS estimó que en el año 2004 cerca de 3,4 millones de personas fallecieron como consecuencia de la enfermedad, además se prevé que se multipliquen por dos las muertes entre el 2005 y el 2030, además ha reportado que más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países en vías de desarrollo y subdesarrollados. México actualmente ocupa el 6^{to} lugar mundial en número de personas con diabetes. Los estados de la República Mexicana con las prevalencias más altas según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. Representando un gasto de 3,430 millones de dólares al año en su atención y complicaciones.ⁱⁱ

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de mortalidad en personas con DT2. La incidencia de la mortalidad por ECV en pacientes con DT2 se ve incrementada cuando existe como comorbilidad la Hipertensión Arterial (HTA). La HTA participa en un proceso de inflamación crónica y sostenida, provocando un daño endotelial con disminución de la permeabilidad de la membrana vascular, además la presencia de hiperglucemia y dislipidemias en el paciente con DT2 aumentando su riesgo cardiovascular.

Se ha descrito que el tejido adiposo puede derivar a la producción de citocinas anti y pro inflamatorias las cuales son mediadoras del proceso inflamatorio, participan en los mecanismos de la resistencia a la insulina, homeostasis de la glucosa e incluso algunas están asociadas con el daño endotelial y complicaciones cardiovasculares.

Diversos estudios han propuesto a la interleucina 6 (IL-6) como un probable marcador de riesgo en la aparición de la DT2 y sus complicaciones. Por otra parte la IL-6 está mediada por la producción y presencia de la interleucina 10 (IL-10), la cual es una citocina antiinflamatoria, la cual también juega un papel crucial en la regulación del

sistema inmune innato al regular (desactivar) la respuesta inflamatoria del huésped mediada por los macrófagos y linfocitos, además de inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias como IL-6 y TNF- α , se ha reportado que la baja concentración de IL-10 se asocia con el Síndrome Metabólico (SM) y la DT2 como principal consecuencia el riesgo cardiovascular (RCV). Otra citocina antiinflamatoria de importancia es la adiponectina que juega un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la aterosclerosis. Los niveles plasmáticos de resistina también se han correlacionado positivamente con marcadores de inflamación y son elevados en pacientes con aterosclerosis, además de aumentar la producción de LDL-c al degradar los receptores de LDL-c en el hígado, concluyendo que los aumentos de resistina son en parte responsables de la resistencia a la insulina.

El objetivo del presente estudio es el evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con DT2 de más 10 años de evolución con y sin HTA y correlacionar en estos pacientes el perfil de citocinas inflamatorias con grosor de intima media carotídea.

V. MARCO TEORICO

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por una hiperglucemia resultante de defectos en la secreción o acción de la insulina o ambos. Esta hiperglucemia es debida a varios fenómenos entre los cuales destacan la baja producción de la insulina, la cual es secretada por las células β de los Islotes de Langerhans del páncreas endocrino, y/o su inadecuado uso por parte del cuerpo.³ Dentro de las enfermedades no transmisibles la DM es la responsable de 1,3 millones de muertes anuales y de estas el 80% están presentes en países en vías de desarrollo.⁴

La DM se caracteriza por estados crónicos de hiperglucemia que en conjunto con los trastornos metabólicos secundarios, afectan a diferentes órganos y tejidos.⁵ La Asociación Americana de Diabetes (ADA), clasifica la DM en 4 tipos: la Diabetes mellitus tipo 1, en la que existe una destrucción total de las células β , lo que conlleva una deficiencia absoluta de insulina; la Diabetes tipo 2 (DT2) o no insulino dependiente, generada como consecuencia de un defecto progresivo en la secreción de insulina, y la presencia de resistencia periférica a la misma; Diabetes gestacional, la cual es diagnosticada durante el embarazo; y otros tipos de diabetes ocasionados por otras causas.⁶

5.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES

La diabetes está presente en todos los países del mundo y, sin programas eficaces de prevención y control, la carga seguirá creciendo en todo el planeta. En el año 2011 se estimó en el mundo más de 340 millones de personas con DM.⁷ Un 10% de la población mundial en la actualidad desconoce que padece esta condición.⁸ El panorama puede ser más desalentador si tomamos en cuenta que la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) ha estimado que para el año 2030 el número de personas con diabetes se incrementará a 439 millones, lo que representa el 7.7% de la población adulta de entre 20 a 79 años de edad en el mundo sin tomar en cuenta las personas que en ese momento desconozcan su condición clínica.⁹ La DT2 es el tipo más común dentro de la clasificación de las DM según la propuesta descrita por la ADA, a nivel mundial, existe casi 250 millones de personas con DT2, y más de 300 millones están en riesgo de presentarla. Por lo tanto la DT2 es una enfermedad con pronóstico poco favorable entre la población mundial, y en la actualidad se le considera como un problema de salud pública prioritario, ya que cada

vez afecta a personas en edad productiva y en edades más tempranas de la vida incluyendo jóvenes y niños.

Nuestro país no está exenta de esta pandemia, la OMS describe que México se encuentra entre los primeros 10 países con mayor prevalencia de diabetes, respecto al comportamiento de esta enfermedad, los datos de la ENSANUT 2012 describen una tendencia hacia el incremento en un 4.7% anual, con una tasa de morbilidad de 342.1 a 358.2 casos por cada 100 mil habitantes. Un 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de diabetes, mientras que en la “población nacional general” hay aproximadamente 7.3 millones de personas con DT2 diagnosticada, de los cuales un 16% (poco más de un millón) reportan no contar con protección en salud, un 42% (2.7 millones) son derechohabientes del IMSS, 12% (800 mil) de otras instituciones de seguridad social, y 30% (1.9 millones) afiliados al Sistema de Protección Social de Salud.¹⁰

El incremento en la incidencia ha sido alarmante en los últimos 20 años, y esto es debido a que es una enfermedad multifactorial, en donde los factores ambientales y genéticos coexisten y juegan un papel fundamental en su etiología. Se ha documentado que este incremento en la incidencia de la DT2 podría ser por una parte el resultado de una transición epidemiológica junto con la adaptación de estilos de vida poco favorables que han adquirido las personas y que ha sufrido el país en los últimos 20 años, tal como se ha reportado en otros países.¹¹ En la actualidad la DT2 coexiste con otras comorbilidades en un 71.28% de los adultos. De estas el sobrepeso u obesidad son las que participan en perpetuar el estado inflamatorio crónico y sostenido, que es sin duda el preámbulo de las complicaciones clínicas de la enfermedad.¹² La DT2 en su etapa inicial no produce síntomas y cuando se detecta tardíamente o no se trata adecuadamente, puede ocasionar complicaciones de salud muy graves que culminan en complicaciones incapacitantes, como la falla renal, enfermedad cardiovascular y muerte prematura. ENSANUT reporta un 47.6% (3 millones) con microangiopatía, 38% (2.4 millones) neuropatía periférica, 2% (128 mil) macroangiopatía y 1.4% (89 mil) nefropatía.

Estas complicaciones generan incremento en los costos derogados por la enfermedad. Arredondo y cols, en 2012, realizó estimaciones en México sobre el costo anual de la atención de la diabetes, que sitúa el costo de atención por parte de los proveedores, en 707 dólares por persona por año, por lo que se requerían 3 872 millones de dólares para el manejo de la diabetes, lo que representa un incremento de 13% con relación a la cifra estimada para 2011.¹³ Para contextualizar esta cifra, el monto es superior a los 3 790 millones asignados al Seguro Popular en 2010. Basta comentar que los datos disponibles del Observatorio Mundial de la Salud (Global Health Observatory Data

Repository) de la OMS describen que en 2012 el gasto total en salud por habitante en México es de 1,062.00 y que el gasto total en salud como porcentaje del PIB fue del 6.2. Por lo tanto la diabetes y sus principales factores de riesgo son una verdadera emergencia de salud pública ya que ponen en riesgo la viabilidad del sistema de salud. Por tal motivo el gobierno federal ha propuesto el desarrollar, en el marco del Programa Nacional de Salud, un plan estratégico de prevención y control de DM, priorizando el abordaje preventivo, desde el ámbito de la salud pública, como en la atención primaria en salud, con elementos de identificación temprana de los factores predisponentes y potenciadores de la diabetes.

El presente estudio multidisciplinario tiene como finalidad el tener la posibilidad de obtener posibles marcadores de riesgo o protección de la DT2, obteniendo probablemente conocimientos innovadores en la fisiopatología de la enfermedad, con resistencia a la insulina, con DT2 y sus comorbilidades, así como una posible utilidad clínica en la prevención, diagnóstico, y tratamiento oportuno de la enfermedad.

5.2 TEORIAS DE LA FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES

La DT2 es un trastorno metabólico multifactorial caracterizado por una hiperglicemia crónica, la presencia de resistencia y/o un defecto en la secreción de la insulina. Los factores exactos que conducen al desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción final de la célula β pancreática no se han aclarado del todo. La evidencia actual se ha enfocado en cuatro eventos: 1) resistencia a la insulina en conjunto con el proceso de inflamación crónica¹⁴¹⁵¹⁶ 2) la gluco-lipotoxicidad que conlleva a la disfunción de la célula β pancreática,¹⁷ 3) la disfunción mitocondrial¹⁸ y la 4) plasticidad celular la cual tiene que ver con la adaptabilidad de la célula para responder a los cambios del ambiente metabólico generando una memoria metabólica.¹⁹ A pesar de los avances científicos y tecnológicos, no se ha podido explicar de qué manera estos fenómenos interactúan entre sí, conformando una sola vía que explique de mejor manera su interacción en la fisiopatología de la DT2. Sin embargo, existe un consenso internacional por parte de la comunidad científica, la cual reconoce que las alteraciones del metabolismo de la glucosa se relacionan a dos eventos principales descritas por la deficiente acción y/o la secreción de la insulina, incluso por mediación genética.^{20 21} Estos eventos se pueden describir en tres fases, la primera está asociada a la aparición de un estado de resistencia a la Insulina periférica la cual se asocia con un hiperinsulinismo secundario, situación clínica que puede representar los inicios de la intolerancia a los carbohidratos.²² La segunda fase demuestra una mayor resistencia a la insulina (RI) a nivel de tejidos periféricos

principalmente en músculo estriado y tejido adiposo, sitios en donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis (captación y oxidación) de las moléculas de glucosa, este estado clínico puede ser descrito con cifras de hiperglicemia postprandial, y la tercera fase, la cual está demostrada por un déficit importante de la función de la células β pancreáticas, disminuye dramáticamente la síntesis de la hormona, produciendo apoptosis por la gluco y/o lipotoxicidad, este estado clínico puede ser demostrado ya con la presencia de hiperglicemia en ayuno, esta fase también conocida como final se traducirá posteriormente en un fenotipo de DT2.²³

En síntesis los mecanismos asociados a la RI se pueden describir como una baja capacidad de la hormona para inducir sus efectos biológicos en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, funciones que se pueden ver exacerbadas por otras condiciones fisiológicas tales como la obesidad, el envejecimiento y ciertas alteraciones metabólicas y hormonales que aumentan las probabilidades de desarrollar DT2. Las entidades asociadas al sobrepeso y la obesidad han sido descritas desde los años 60 por Rabinowitz y Zierler²⁴, posteriormente, se describió la asociación de RI con DT2, dislipidemias, hipertensión arterial y a otras condiciones patológicas. Sin embargo la hiperinsulinemia y la RI se encuentran también en sujetos sin obesidad que presentan factores de riesgo cardiovascular, tales como intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia, constituyendo el denominado Síndrome metabólico (SM).²⁵

Se ha descrito que la mitocondria usa la fosforilación oxidativa para convertir las calorías provenientes de la dieta en energía utilizable, esto a su vez genera especies reactivas de oxígeno (ROS) como un subproducto tóxico. En la DT2, el incremento del flujo de ácidos grasos libres en la mitocondria incrementa la producción de ROS, las cuales a su vez interfieren con la señalización de la insulina y por lo tanto la capacidad de la mitocondria para obtener el ATP necesario para activar a la glucoquinasa, (enzima que facilita la fosforilación de glucosa en glucosa-6 fosfato) que se ve reducida, además la baja relación ATP/ADP no permite activar el canal de potasio ATP dependiente, resultante de este proceso se generan elevados niveles de glucosa con bajos niveles en la concentración de insulina en sangre, este fenómeno aún se considera como “diabetes independiente de insulina”. Si se agrega que los estilos de vida poco saludables, como una ingesta de alimentos hipercalóricos de la persona con DT2, la célula β pancreática activara el sistema mtPTP β celular poniendo en marcha el proceso de apoptosis, generando por lo tanto “diabetes dependiente de insulina”, este fenómeno es explicado por la sobrecarga de las mitocondrias con excesivas calorías, bloqueando la utilización tisular de glucosa como resultado una

hiperpolarización y/o la pérdida en su potencial de membrana, el cual se considera un punto de no retorno en el proceso apoptótico, liberando el citocromo C y otras proteínas mitocondriales como Smac/Diablo que activan las proteínas apoptóticas caspasas mediadas por Ca^{+} ,²⁶ por lo tanto la glucosa que no logra ser metabolizada adecuadamente permanecerá en sangre, provocando las alteraciones en las vías de señalización de las células β para secretar la insulina.

Otra de las vías descritas que intervienen en la aparición de las complicaciones de la DT2 es la del sorbitol,²⁷ la cual establece que el exceso de glucosa en tejidos no insulino-dependientes puede seguir la vía de la aldosa reductasa, produciendo sorbitol y fructosa de manera excesiva,²⁸ debe ser señalado que la fructosa producida por la vía del sorbitol es extremadamente potente como agente de glicación, superando ampliamente a la glucosa,²⁹ ambas moléculas derivadas provocan la hiperglucemia, la cual deteriora la función y la estructura celular y promoviendo las complicaciones de la DT2.^{30,31} Esta hiperglucemia por otra parte promueve una reacción bioquímica conocida como glicación en la cual los carbohidratos de forma no enzimática con las proteínas, lípidos e incluso en el DNA, (la cual podría producir efectos deletéreos sobre la expresión de los genes) para formar productos de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés Advanced Glycation End Products).³² Este proceso fue primero demostrado en la hemoglobina, dando como resultado la hemoglobina glicosilada (HbA1c),³³ la cual ha revolucionado el monitoreo y el estudio de pacientes que cursan con el diagnóstico de DT2, proporcionando una estimación promedio de las glicemias en los 2-3 meses previos. Estudios como el ACCORD³⁴ el DCCT/EDIC³⁵ y el UKPDS³⁶ han demostrado que la disminución de la HbA1c mejora el pronóstico de las personas con DT2 y disminuye el riesgo a sufrir las complicaciones micro y macrovasculares con respecto al grupo de control. Recientemente, se ha sugerido que la glicación y el estrés oxidativo se pueden vincular a la vía del sorbitol potenciándose y contribuyendo así al desarrollo de complicaciones de la DT2.³⁷ Por lo tanto es de suma importancia el conocer de manera adecuada e integral las vías fisiopatológicas de la DT2, identificando marcadores genéticos y moleculares de riesgo o protección en humanos, con la intención de poder mejorar y/o innovar agentes terapéuticos que puedan disminuir el proceso inflamatorio ocasionado en la célula β pancreática y la formación de AGEs en inicios tempranos de la enfermedad y el desarrollo de sus complicaciones.

5.3 MEDIADORES INFLAMATORIOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

La inflamación se considera como un fenómeno regulador clave en la patogénesis de la DT2, resistencia a la insulina y obesidad. El aumento del tejido adiposo prolifera el número de macrófagos, estos son responsables de casi toda la expresión TNF- α , IL-6 y otros marcadores y mediadores de la respuesta de fase aguda de la inflamación.

Las citocinas pro-inflamatorias pueden mejorar la resistencia a la insulina directamente en los adipocitos, músculo y células hepáticas, conduciendo a la interrupción sistémica de sensibilidad a la insulina y problemas de la homeostasis de la glucosa. Los niveles elevados de estas citocinas conducen a la producción hepática y secreción de proteínas de fase aguda, como la proteína C-reactiva (PCR), el activador de plasminógeno inhibidor-1 (PAI-1), amiloide A, glicoproteína α 1-ácido, y haptoglobina. Estas proteínas aparecen en las primeras etapas de la DT2, y las concentraciones en la circulación aumentan a medida que avanza la enfermedad.

Las citocinas pro-inflamatorias como IL-6 y TNF α tienen varias actividades metabólicas y promueven la progresión de la diabetes y sus complicaciones, mientras que la citocinas anti-inflamatorias como IL-10 confiere protección. Hay varios informes que asocian a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) situados en regiones codificantes de genes vinculados a la producción de citocinas, estas variantes genéticas pueden influir en cambios biológicamente funcionales lo que conduce a la variación en respuesta inmunológica durante condiciones de enfermedad como sucede en la DT2, desarrollando un papel fundamental en su etiología y fisiopatología. Se ha descrito que altos niveles de IL-6 pueden regular la transcripción y la traducción de proteínas que participan en la fisiopatología de DT2.

Por otra parte aproximadamente un 75% de la secreción de IL-10 se puede atribuir a factores genéticos, es decir esta capacidad de secreción está estrechamente controlada en el nivel de la transcripción de genes.³⁸ También se ha reportado que niveles detectables de IL-1 β en conjunto con concentraciones elevadas de IL-6 confieren un aumento de forma independiente en el riesgo de desarrollar DT2.³⁹

5.4 MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA DT2 Y SUS COMPLICACIONES

Retinopatía Diabética.

La inflamación es también una causa de la pérdida vascular retiniana. Diversas moléculas de señalización tales como, citocinas pro-inflamatorias inducen la desorganización y/o redistribución de proteínas de la unión en el endotelio de la retina. Esto conduce a la descomposición estructural y funcional de esta barrera, dando como

resultado una extravasación anormal de componentes de la sangre que causan edema retiniano. El TNF- α conduce a la regulación de las proteínas de unión, mediadas a través de PKC ζ , lo que resulta en la permeabilidad endotelial significativa de la retina dentro de unas pocas horas. Mecanismos que conducen a la degeneración capilar implican la muerte celular endotelial inducida por citoquinas inflamatorias tales como, TNF- α e IL-1 β . Estas citoquinas aumentan la actividad de caspasa 3 induciendo la apoptosis de las células endoteliales.

Nefropatía Diabética.

Las citocinas proinflamatorias observadas en esta complicación son: IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α y TGF- β 1. La IL-1 aumenta la proliferación de células mesangiales y la síntesis de matriz, aumenta la permeabilidad vascular, que conduce al desarrollo de anomalías de la microcirculación intraglomerular, alterando la expresión de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión. La IL-6 tiene una fuerte asociación con la proliferación de células mesangiales, aumento en la expresión de fibronectina y aumento de la permeabilidad endotelial. IL-18 induce la producción de otras citoquinas inflamatorias, tales como IL-1, interferón γ y TNF- γ , que puede estar asociado con la apoptosis de las células endoteliales. TNF- α debido a su acción citotóxica glomerular, mesangial y células epiteliales, puede inducir daño renal significativo, afectando la barrera de permeabilidad; también se ha demostrado que el aumento de las concentraciones intersticiales urinarios y renales de TNF- α preceden a la aparición de la albuminuria. Esto indica que los efectos deletéreos de TNF- α comienzan muy temprano en el proceso de la nefropatía diabética. Por lo tanto, puede servir como disparador para muchos mecanismos inflamatorios. Aparte de esto también puede tener un papel en la perpetuación de la progresión de la patología, ya que se ha demostrado que hay un aumento significativo de la excreción urinaria de TNF- α y la progresión de la enfermedad.

Neuropatía diabética.

Se ha demostrado que la neuropatía diabética periférica se asocia con un aumento de los marcadores bioquímicos de la inflamación y la disfunción endotelial. Se ha demostrado que la producción acelerada de TNF- α endógena en los tejidos neuronales y microvasculares, pueden conducir a un aumento de la permeabilidad microvascular, la hipercoagulabilidad y daño a los nervios. La inflamación persistente puede dar lugar a la desmielinización segmentaria y remielinización de las fibras nerviosas y vasculitis necrotizante de vasos sanguíneos perineuriales y endoneurales. Se ha demostrado que el polimorfismo del gen promotor de TNF- α , C (-857) T, se

asocia significativamente con la prolongada latencia de la onda F en el nervio mediano, que es un marcador sensible de la disfunción de nervios periféricos, en pacientes con DT2.⁴⁰

5.5 DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DAÑO ENDOTELIAL

DT2 contribuye a un elevado riesgo cardiovascular, como consecuencia la progresión de enfermedad arterioesclerótica que involucran diversos factores de riesgo:

Causales: edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL colesterol elevado, HDL bajo, diabetes) y,

Condicionales: incremento de triglicéridos, lipoproteína (a), homocisteína y factores de coagulación como fibrinógeno, el inhibidor del plasminógeno

Predisponentes: obesidad, inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria.⁴¹

Endotelio Vascular: El endotelio es un órgano dinámico que cubre todo el sistema vascular. Las células endoteliales (CE) se encuentran en la íntima que es el revestimiento interior de la vasculatura y que controlan la función vascular respondiendo a varias hormonas, neurotransmisores y factores vasoactivos que afectan a la vasomoción, la trombosis, la agregación plaquetaria y la inflamación. La producción equilibrada de estos factores vasoactivos es ateroprotector, mientras que el daño del endotelio causa interrupción de la producción de estos factores. El desequilibrio resultante conduce a la disfunción endotelial (DE), que es un indicador temprano de la aterosclerosis.⁴²

Aterogénesis: El origen de la aterosclerosis comienza en la infancia y evoluciona la enfermedad con lesiones de carácter inflamatorio, transformándose en una enfermedad localizada a enfermedad generalizada. La lesión principal es la placa de ateroma, que es parte de la génesis de la primera modificación en la pared arterial, es decir, alteraciones de la microcirculación, provocando una disfunción endotelial (DE).⁴³

Los factores genéticos: La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial de los cuales aproximadamente el 40% de los casos se atribuyen a factores genéticos y el 60% a los factores ambientales. Aproximadamente 150 marcadores genéticos localizados en 80 genes que muestran una asociación con la enfermedad de las arterias coronarias. De éstos, 10 han sido propuestas para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. A través del desarrollo de microensayos de ADN, ahora es

posible detectar 500.000 polimorfismos diferentes en un solo ensayo. Estas técnicas son propensas a identificar las variantes genéticas capaces de sacar adelante la predicción del riesgo cardiovascular más allá de los factores de riesgo conocidos por si solos.⁴³

5.6 REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR.

Óxido nítrico (ON): desempeñan un papel importante en el mantenimiento del tono vasodilatador basal de los vasos sanguíneos. Cuando el endotelio se daña, la inflamación posterior provoca un aumento de leucocitos en el sitio dañado. Los mediadores inflamatorios tales como TNF- α , interleucina-1 (IL-1) y quimioquinas estimulan la liberación de la isoforma óxido nítrico inducible (iNOS), que sólo se expresa en células que han sido expuestas a mediadores de la inflamación u otros estímulos nocivos que activan los macrófagos, lo que impide la adhesión de leucocitos al endotelio y reduce mediadores inflamatorios, así como regulación por disminución y la reducción de la expresión de moléculas de adhesión.

Prostaciclina (PGI 2) y Tromboxano A2 (TXA2): Las acciones sinérgicas de dos prostanoïdes, PGI 2 y TXA 2 también regulan la función vascular. Su producción está catalizada por la enzima ciclooxigenasa (COX), de los cuales hay dos isoformas de COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa continuamente en células endoteliales, mientras que la COX-2 sólo se expresa cuando el endotelio está dañado y se expone a citoquinas inflamatorias. El equilibrio en la actividad de PGI2 y TXA2 ayuda a mantener la homeostasis en el vaso sano. La importancia de este equilibrio se hace evidente cuando se utilizan inhibidores selectivos de la COX-2 para reducir la inflamación, lo que disminuye la producción de PGI 2 sin afectar a la producción de TXA; De este modo, mediante la administración de inhibidores de la COX-2, TXA 2 causará vasoconstricción y agregación de las plaquetas, que es sin la oposición de PGI 2, aumentando el riesgo de eventos cardíacos.

Endotelina-1 (ET-1): es un vasoconstrictor; la isoforma ET-1 se produce, y se libera al ser estimulada por células inflamatorias tales como interleucinas y TNF- α y disminuye en presencia de NO y PGI 2. Sus receptores han sido identificados tanto en células de músculo liso (ETA y ETB-B2) y las células endoteliales (ET-B1) La unión de ET-1 a los receptores ETA activa los macrófagos, aumenta las interacciones de pared de neutrófilos de los vasos, y eleva las concentraciones de radicales libres, todos los cuales conducen a la disfunción endotelial. ET-1 provoca la proliferación de células del

músculo liso mediante la unión a los receptores ET-1 o la activación de otros factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Esto se traduce en un aumento en el grosor de la íntima-media de la pared del vaso, que se puede reducir mediante el bloqueo de receptores ET-1. Además, la inhibición de los receptores ETA-1 en vasos enfermos puede reducir la aterosclerosis, lo que sugiere de nuevo que los receptores ET-A-1 son activos durante disfunción endotelial.

Factor hiperpolarizante derivado del Endotelio (EDHF): sustancia vasodilatadora aún no muy bien identificada que hiperpolariza el músculo liso subyacente, haciendo el potencial de membrana más negativa, liberándose cuando las células endoteliales se activan por agonistas tales como bradiquinina y acetilcolina. NO y PGI₂ también puede dilatar el vaso hiperpolarizando las células del músculo liso, aunque sea por un corto período de tiempo antes de que los mecanismos discutidos anteriormente asumen el control. Sin embargo, cuando la hiperpolarización del NO y PGI₂ se inhiben hay participación de este tercer factor hiperpolarizante.⁴²

5.7 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL (DE):

Lo que se hace referencia generalmente a la disfunción endotelial como más apropiadamente deberían considerarse como la activación endotelial, lo que eventualmente puede contribuir a las enfermedades arteriales. La activación endotelial, representa un cambio desde un fenotipo quiescente hacia una respuesta de defensa del huésped. De hecho, la mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares activan la maquinaria molecular en el endotelio que resulta en la expresión de quimiocinas, citoquinas, y moléculas de adhesión diseñadas para interactuar con leucocitos, plaquetas y la inflamación de tejidos específicos con el objetivo de limpiar microorganismos.

El cambio fundamental que participan en este proceso es un interruptor en la señalización de un mediador de NO que silencia un proceso hacia la activación de señalización redox. Especies reactivas de oxígeno (ROS), en la presencia de superóxido dismutasa, conduce a la generación de peróxido de hidrógeno, el cual, al igual que NO, puede difundirse rápidamente por toda la célula y reaccionar con grupos de cisteína en las proteínas para alterar su función. Sin embargo, debido a la diferente química implicada, esto resulta en consecuencias muy diferentes, tales como la fosforilación de factores de transcripción, la inducción de la remodelación de la cromatina nuclear, la transcripción de genes, y la activación de la proteasa. Provocando que el óxido nítrico sintetasa (eNOS), que normalmente ayuda a mantener

la estado de reposo del endotelio, puede cambiar a generar ROS en circunstancias apropiadas como parte de la activación endotelial. Esto se denomina la eNOS desacoplamiento, y resulta en la formación de superóxido siendo la clave el cofactor tetrahidrobiopterina que no está presente, o la generación de peróxido de hidrógeno si el sustrato L-arginina es deficiente. Por lo tanto, la capacidad de la eNOS de regular ambos tanto el reposo y la activación del fenotipo endotelial, pone esta enzima en el centro de la homeostasis endotelial.

La producción crónica de ROS puede exceder la capacidad de enzimática celular y no enzimática antioxidante, y por lo tanto contribuyen a la enfermedad vascular induciendo la activación endotelial sostenida. Una importante fuente de ROS es probablemente la mitocondria, en el que producción de ROS y la capacidad de superóxido dismutasa mitocondrial son cuidadosamente equilibradas durante fosforilación oxidativa. Esto puede ser perturbado durante la hipoxia o las condiciones de una mayor prestación de sustrato, tal como ocurre en los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad o DT2, que se caracterizan por la hiperglucemia y aumento de ácidos grasos libres circulantes. Otra importante fuente de estrés oxidativo en el endotelio es nicotinamida adenina dinucleótido fosfatooxidasa, así como la xantina oxidasa, que han demostrado haber aumentado la actividad en las arterias de los pacientes con enfermedad coronaria. La señalización endotelial de ROS puede ser iniciada por la exposición a citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento, y la interacción del endotelio con leucocitos. Independientemente de su fuente, la interacción entre ROS y NO establece un círculo vicioso, lo que resulta en una mayor activación endotelial y la inflamación.⁴⁴

Disfunción endotelial en Diabetes tipo 2

La disfunción endotelial en la diabetes se origina a partir de tres fuentes principales. En primer lugar, la hiperglucemia y de su inmediatas secuelas en la función endotelial. El transporte de glucosa no es autoregulado en las células endoteliales, en el que un aumento en su concentración provoca una acumulación de glucosa y sus metabolitos. Incrementando la producción de componentes de matriz extracelular, tales como el colágeno, fibronectina, proteínas procoagulantes, tales como el factor de Von Willebrand (vWF) y el factor tisular, mostrando disminución de la proliferación, migración y potencial fibrinolítico, y el aumento de la apoptosis. En segundo lugar, afecta indirectamente la síntesis de factor de crecimiento y agentes vasoactivos en

otras células. En tercer lugar, los componentes del síndrome metabólico pueden afectar a la función endotelial.⁴⁴

5.8 CITOCINAS Y ATEROESCLEROSIS.

La aterosclerosis ha pasado de ser considerada una enfermedad de depósito y degenerativa a ser entendida como una enfermedad inflamatoria crónica que da lugar a un episodio clínico agudo como resultado de la complicación de una placa de ateroma.⁴⁵

La arteriosclerosis es un proceso generalizado relacionado con la edad que se presenta como un aumento difuso del grosor de las capas íntimas y medias de las arterias, con una pérdida de elasticidad de las mismas. Cuando este proceso tiene lugar como consecuencia de la formación de una placa de ateroma recibe el nombre de aterosclerosis.⁴⁶

La lesión básica de la aterosclerosis es la placa de ateroma. Sus dos componentes básicos son el depósito de lípidos y la proliferación celular y colágena. La placa de ateroma experimenta una evolución morfológica progresiva que se relaciona de forma directa con su expresión clínica.⁴⁷

El proceso aterogénico puede empezar desde edades muy tempranas. El depósito y salida de lipoproteínas del espacio subendotelial es un proceso fisiológico normal, su permanencia en este espacio viene condicionada por el flujo de entrada de estas lipoproteínas y de su resistencia a las modificaciones oxidativas que suponen un cambio en su comportamiento biológico.⁴⁸

Las LDL-c modificadas, sobre todo las oxidadas, son citotóxicas y lesivas para el endotelio, quimiotácticas para los monocitos e inhibidoras de la migración de los macrófagos. Las LDL-c oxidadas inducen la expresión TNF- α ⁴⁹ o IL-1,⁵⁰ las cuales favorecen la expresión endotelial de moléculas de adhesión endotelial. Los monocitos fagocitan estas LDL-c modificadas, cargándose de lípidos y transformándose en células espumosas.⁵¹ Si el nivel circulante de lipoproteínas supera a la capacidad fagocítica de los monocitos, los macrófagos ejercen una función quimiotáctica sobre más monocitos y células musculares lisas de la pared arterial que se transforman en macrófagos, que van cargándose de lípidos transformándose en células espumosas.⁵² Estas células cargadas de lípidos terminan lisándose liberándose al espacio celular los cristales de colesterol y las enzimas catalíticas contenidas en los restos celulares, desencadenando un proceso inflamatorio local.

La fase final es la placa fibrosa o fibroateroma que se caracteriza por la gran reacción conectiva con depósito de colágeno y fibrosis, que constituye un mecanismo defensivo

de la pared endotelial ante la placa de ateroma que gracias a su consistencia blanda es especialmente deformable. La reacción fibrótica estabiliza la placa.⁵³

Etiopatogenia de la aterosclerosis

Se han descrito dos teorías para intentar explicar la formación de la placa de ateroma. La primera, iniciada por Rokitsansky en 1852 postulaba que el mecanismo inicial era la reacción fibrótica que producía un engrosamiento de la íntima que de forma secundaria se cargaba de lípidos. Sin embargo, para Virchow (1856), el depósito lipídico es el que determinaría la formación de la placa.⁵⁴

Ahora se sabe que el proceso inflamatorio crónico dentro de la pared arterial es iniciado principalmente en respuesta a estructuras endógenamente modificadas, particularmente lipoproteínas oxidadas que estimulan tanto la respuesta inmune innata y adaptativa. En la respuesta innata hay activación tanto de las células vasculares monocitos y macrófagos. Posteriormente, una respuesta inmune adaptativa se desarrolla contra una gran variedad de posibles antígenos presentados a los linfocitos T efectoras por las células presentadoras de antígeno, células vasculares, CE, y las células del músculo liso (SMC) participan en el desarrollo de la enfermedad por mediación de reclutamiento de leucocitos y la remodelación vascular, así como la retroalimentación para promover la perpetuación de la inflamación a través de la liberación de citocinas proinflamatorias y citocinas, promoviendo el desarrollo y progresión de la enfermedad, mientras que citocinas antiinflamatorias y reguladoras relacionadas a células T ejercen actividades antiaterogénicas claras.⁵⁵

Generalidades de la acción de las citocinas en el daño endotelial

El grupo de citocinas es muy diversa y se compone de más de 100 factores secretados, los cuales están agrupados en varias categorías, en las cuales están incluidas las interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN), factores estimulantes de colonias (CSF), adipocinas y de factores de crecimiento tumoral (TGF), y quimiocinas.

En las primeras etapas de la aterosclerosis las citocinas pueden alterar las funciones endoteliales. Se ha descrito que el TNF- α y IFN- γ han mostrado alteración de la distribución de los complejos endotelio-cadherina-catenina y evitan la formación de fibras de estrés F-actina. Por otra parte el TNF- α aumenta el Ca⁺² citosólico y activa la cadena ligera de la miosina quinasa y RhoA.⁵⁶ Esto da lugar a la reestructuración de

las uniones intercelulares, lo que lleva a la pérdida de la función de barrera, facilita la trans migración de leucocitos. Las citocinas también inducen la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión en el endotelio vascular, lo que favorece el reclutamiento, la adhesión, y la migración de linfocitos y monocitos dentro de la pared del vaso inflamado.⁵⁷ Una vez en la íntima, leucocitos puede ser permanentemente activada por citoquinas generados localmente, que puede acelerar la transformación de macrófagos en células espumosas mediante la estimulación de la expresión de receptores y la oxidación mediada por células. Citocinas proaterogénicas tales como IFN- γ e IL-1 β se ha demostrado que inhibir la expresión de la ATP vinculante transportador de membrana A1, mientras que antiaterogénicas citoquinas, incluyendo IL-10 y TGF- β 1, promueven su expresión. Por lo tanto, el IFN- γ podría servir como vínculo molecular entre la actividad inmune y el metabolismo de lípidos.⁵⁸ En una etapa más avanzada de la enfermedad, citocinas proinflamatorias desestabilizan la placa aterosclerótica mediante la promoción de la apoptosis celular y la degradación de la matriz; la apoptosis de los macrófagos resulta de la formación de restos de células que contribuye a la ampliación del núcleo lipídico. Apoptosis de SMC conduce a un adelgazamiento de la capa fibrosa, favoreciendo su ruptura. Un número de citocinas proinflamatorias ha demostrado que induce la apoptosis de SMC y de macrófagos, en particular la asociación de IL-1, TNF- α e IFN- γ y la promoción del ligando Fas-Fas. Las citocinas pro y antiinflamatorias afectan de manera significativa la expresión de la matriz metaloproteinasas (MMPs) y sus inhibidores, como el inhibidor tisular de las metaloproteinasas, que actúa sinérgicamente con otras citocinas, factores de crecimiento, o lípidos oxidados para inducir sustancial remodelación de muchos componentes de la matriz extracelular.⁵⁹

Por último, las propiedades antitrombóticas de las células endoteliales están profundamente alteradas por las citocinas IL-1 y TNF- α que incrementan la actividad procoagulante y suprime la actividad anticoagulante mediada por el sistema proteína-trombomodulina C por la disminución de la transcripción de trombomodulina y los genes de receptor de proteína C. Las Citocinas proinflamatorias modifican las propiedades fibrinolíticas de las células endoteliales, la disminución de la producción de activador tisular plasminógeno y el aumento de la producción de activador inhibidor plasminógeno tipo I como consecuencia, precipita la formación de trombo y promueve el desarrollo de Síndrome coronario agudo (SCA)⁶⁰

5.9 ADIPONECTINA

La adiponectina (también conocida como Acrp30, Adiponectin30, AdipoQ, apM1 o GBP28) es una hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos.

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos (Mr 30 kDa) que consta de 4 dominios. El primer dominio es un péptido señal situado en la zona amino-terminal que permite la secreción de la hormona al exterior de los adipocitos; el segundo dominio es una región de 28 aminoácidos que varía entre especies; el tercer dominio es un dominio colágeno constituido por 22 tripletes glicina-X-tirosina; y por último, un dominio globular en la región carboxi-terminal. Las moléculas de adiponectina se agrupan entre sí formando trímeros, hexámeros y polímeros. La adiponectina monomérica no se ha detectado en la circulación sanguínea y su presencia parece confinada al adipocito.

La adiponectina ha demostrado importante actividad antiinflamatorio y antiaterogénica, contribuyendo a la regulación de la homeostasis vascular, disminución de la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales y receptores tipo A-1 en los macrófagos, por lo tanto la modulación de respuestas inflamatorias responsables de la aterosclerosis.

Se ha reportado que al presentar variantes en el genoma las concentraciones séricas de adiponectina pueden estar alteradas, por lo tanto se puede expresar un fenotipo con la presencia de resistencia a la insulina.⁶¹

Diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, mismos en los cuales efectúa sus acciones.

Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, DT2 y la enfermedad arterial coronaria. La adiponectina es una de las proteínas plasmáticas más abundantes, constituyendo el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina rondan los 5-10 µg/mL y presentan dimorfismo sexual, ya que las mujeres presentan niveles de esta hormona superiores a los hombres.⁶²

Para llevar a cabo sus funciones metabólicas, la adiponectina necesita unirse a sus receptores, ADIPOR1 y el ADIPOR2. El ADIPOR1 es una proteína con un alto nivel de expresión en el músculo esquelético y alta afinidad por la forma globular de la adiponectina, mientras que el ADIPOR2 es expresado principalmente en el hígado y se une principalmente a la forma larga de la adiponectina. Ambos son proteínas integrales de membrana que constan de 7 dominios transmembranales, el dominio N-terminal es interno y el dominio C-terminal es externo. El dominio C-terminal de ADIPOR1 se une a la adiponectina promoviendo la unión de una proteína adaptadora que contiene un dominio homólogo a plecstrina, un dominio de unión fosfotirosina y un motivo de cremallera de leucina llamada APPL al dominio N-terminal intracelular, de esta manera se activan moléculas de señalización como el receptor activador de la proliferación perioxosomal (PPAR α), la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y p38 MAPK (una clase de proteínas quinasas activadas por mitógenos)^{63 64}

La proteína adaptadora APPL1 actúa como un regulador positivo de las vías de señalización de la adiponectina en las células del músculo esquelético, dada su capacidad de incrementar los niveles de fosforilación del AMPK y p38 MAPK. Se ha descrito que AMPK es un sensor clave del estado energético de la célula y su activación incrementa la entrada de glucosa a la célula, promueve la oxidación de ácidos grasos y la producción de lactato, mientras que p38 MAPK regula varios procesos celulares, incluyendo la inflamación, así como el crecimiento, diferenciación y muerte celular, esta molécula es activada en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares incluyendo el estrés metabólico. El receptor PPAR α es una molécula clave en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos y la fosforilación de p38 MAPK.⁶⁵ En términos generales, el efecto de la adiponectina en la sensibilización a la insulina se puede explicar de manera breve por su función en el aumento de la oxidación de lípidos, la mejora de la señalización de insulina con su receptor y su posterior transducción de su señal, la inhibición de la gluconeogénesis, así como su participación en la inhibición de la señalización de TNF- α en el tejido adiposo.⁶⁶⁶⁷ Todos estos mecanismos son modulados por factores étnicos, ambientales, estilos de vida y actividad física, de género y genéticos, los cuales están íntimamente relacionados.

5.10 INTERLEUCINA 6 (IL-6)

Es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se

incrementa en respuesta a $\text{TNF}\alpha$. Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.⁶⁸

La IL-6 es un importante activador de las células inmunes y puede participar de la inestabilización de la placa aterosclerótica.⁶⁹ La IL-6 también evidencia los factores de riesgo cardiovasculares en un modelo semejante al de la PCR y sus niveles aumentan con el avance de la edad.⁷⁰

Se ha descrito que las citocinas proinflamatorias, como la IL-1, la IL-6 y el $\text{TNF}\alpha$, pueden estimular la producción de citocinas quimioatrayentes, así como integrinas alfa y beta, que desempeñan un papel importante en la aterogénesis, especialmente en la etapa de trasmigración del monocito al lumen vascular. La IL-6, una citocina proinflamatoria secundaria que estimula la producción de proteínas de fase aguda, como PCR, la proteína amiloide sérica A (SAA) y el fibrinógeno, en el hígado.⁷¹ Actualmente, ambas proteínas (IL-6 y PCR) se usan como marcadores de inflamación.

5.11 INTERLEUCINA 10 (IL-10)

ES una citocina antiinflamatoria que tiene varios efectos biológicos, incluidas la inhibición del $\text{TNF}\alpha$, de la IL-18 y de la metaloproteasa.⁷² Entre sus principales funciones biológicas están la limitación y la inhibición final de la reacción inflamatoria de un huésped en respuesta a un patógeno.⁷³ Su efecto sobre los macrófagos no está limitado sólo a la regulación de citocinas, sino también a su papel en la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, de antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II, la presentación de antígenos y activación de linfocitos; De hecho, en suero de pacientes con presencia SICA se han encontrado valores bajos de IL-10⁷⁴. Estas evidencias experimentales sugieren que valores reducidos de IL-10 en plasma pueden favorecer la inestabilidad de la placa y el desarrollo del SICA. Por otro lado, valores altos de IL-10 en plasma se han asociado a una mejoría vasorreactiva endotelial sistémica en pacientes con valores elevados de PCR⁷⁵. Esto concuerda con lo reportado en algunos estudios en donde se ha observado que valores elevados de IL-10 en suero en pacientes con enfermedades cardiovasculares no sólo predicen un mejor resultado clínico después de un SICA, sino que también eliminan el riesgo asociado a valores elevados de PCR en suero.⁷⁶ De hecho, ha mostrado tener un efecto protector en la función endotelial después de un estímulo inflamatorio agudo, ya que limita la generación de superóxido dentro de la pared.⁷⁷ Estudios in vitro sugieren que tiene un efecto antiaterogénico debido a que inhibe la adhesión de monocitos a células endoteliales, que es el primer paso para la invasión a la pared celular.⁷⁸ Otra

función de la IL-10 consiste en inhibir la síntesis de la metaloproteasa 9, mediante la producción de inhibidores fisiológicos e inhibidores de las metaloproteasas.⁷⁹ A pesar de estas evidencias experimentales, se requieren de más estudios clínicos acerca de la IL-10 en plasma durante enfermedad aterosclerótica estable e inestable, ya que hasta el momento los datos obtenidos en humanos son escasos y controvertidos.

5.12 RESISTINA

La resistina pertenece a una familia de proteínas ricas en cisteína, y se ha aislado como una cadena polipeptídica de 12.5 kDa de peso molecular producida por los adipocitos. Debido al segmento rico en cisteína presente en el extremo C terminal de la proteína, se dimeriza para formar homo y heterodímeros.⁸⁰ Se ha identificado en otros tejidos periféricos, a saber el hipotálamo, la hipófisis, las cortezas suprarrenales, el páncreas, el tubo gastrointestinal, los miocitos, el bazo, y los leucocitos. El contenido tisular de la resistina disminuye por la acción de la insulina y citoquinas como el TNF α y ET-1. Por el contrario, el contenido tisular se incrementa por acción de la hormona del crecimiento, los esteroides sexuales, situaciones de hiperglicemia, y algunas citoquinas pro-inflamatorias como son IL 6, y lipopolisacáridos específicos.⁸¹

En los últimos años se ha asociado a la resistina como causal de incrementar eventos transcripcionales, conduciendo a un incremento de la expresión de varias citocinas pro-inflamatorias, (IL-1, IL-6, IL-12 y FNT α) estas acciones son mediadas por la activación de la vía de señalización NF- κ B.^{82 83}

La resistina ha sido involucrada en el desarrollo de arteroesclerosis ya que favorece la formación de células espumosas, la proliferación y migración de células endoteliales y de músculo liso vascular. Muchas de las funciones inflamatorias de esta molécula estarían reguladas por la activación del factor de transcripción nuclear κ B.⁸⁴ Esta es una molécula que al ser activada por distintos factores actúa a nivel génico, regulando la transcripción de una gran variedad de genes como las moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), MAPK, ciclooxigenasas, interleucinas, TNF α , factores de crecimiento, NOS, genes involucrados en la respuesta inmune y control de la proliferación celular.⁸⁵

Por otra parte se ha demostrado que la resistina regula la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1), VCAM y la citocina CCL2, las cuales se ocupan de las vías quimiotácticas implicadas en el reclutamiento de leucocitos para los puntos de infección.⁸⁶ La misma resistina puede ser regulada por interleucinas y también por antígenos microbianos como los lipopolisacáridos,⁸⁷ que son reconocidos por los

leucocitos. El conjunto de todos los resultados mencionados sugiere que la resistina puede ser una conexión en la bien conocida asociación entre la inflamación y la resistencia a la insulina. En este sentido, la resistina ha sido reconocida como un elemento que contribuye a dicha resistencia.⁸⁸

Hasta ahora aún continúan los estudios para demostrar si la resistina sirve verdaderamente como una conexión entre la obesidad y la DT2, al mismo tiempo que contribuye a la respuesta inflamatoria, entonces deberíamos observar también un incremento proporcional en la inflamación crónica asociada con la obesidad y la RI. De hecho, datos recientes han mostrado que esta posibilidad es real al demostrar una correlación positiva entre obesidad, resistencia a la insulina e inflamación crónica, la cual se cree que está dirigido en parte por las señales de la resistina.^{89 90} Esta idea ha sido puesta en duda por un estudio que ha señalado que los niveles aumentados de resistina en pacientes con enfermedad renal crónica están asociados con una disminución de la función renal y la inflamación, pero no con la resistencia a la insulina.⁹¹ A pesar de ello, si se mira la resistina y la respuesta inflamatoria se puede concluir que verdaderamente incorpora características de una citoquina proinflamatoria, y que podría actuar como un elemento clave en las enfermedades inflamatorias, asociadas o no, a la resistencia a la insulina.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Precede DE que se manifiesta por una reducción en los vasodilatadores dependientes del endotelio en sujetos obesos.⁹² American Heart Association (AHA) ha reclasificado la obesidad como un factor de riesgo modificable importante para la enfermedad coronaria.

Una de las partes del entendimiento del sobrepeso y obesidad es la resistencia a la insulina. El patrón de producción de estas adipocinas cambia con la obesidad, disminuyendo las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquéllas con acciones proinflamatorias. Entre éstas podemos mencionar la leptina, el TNF α , la resistina y la IL6 que, además de otras acciones, favorecen el daño vascular y la disfunción endotelial. En estas condiciones se va a favorecer el desarrollo del proceso aterosclerótico, que determina la aparición de la enfermedad cardiovascular.

Un estudio ha demostrado que los niveles de resistina de plasma se correlacionan con marcadores de inflamación y son predictivos de la aterosclerosis coronaria en los seres humanos. Además, las concentraciones de resistina se correlacionan con disfunción renal y el pronóstico adverso en pacientes con ictus isquémico aterotrombótico.

5.13 GROSOR DE LA INTIMA-MEDIA CAROTIDEA Y FACTORES DE RIESGO

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, siendo la base común a este grupo de enfermedades, la aterosclerosis, un proceso degenerativo crónico que se produce principalmente en las arterias de tamaño grande y mediano, caracterizado morfológicamente por un engrosamiento focal asimétrico de la capa mas interna de la arteria, la íntima.

El ultrasonido del grosor de la intima media carotída (IMTc), es un método no invasivo, sin irradiación, que puede realizarse de manera repetida sin efectos adversos.

Los multiples factores de riesgo cardiovascular, se definen como la agrupación de 3 o más factores en un individuo, que incluye la hipertensión, dislipidemia, diabetes, sobrepeso, tabaquismo. En estudios previos se ha demostrado la asociación de IMTc, con los factores de riesgo cardiovascular y con la incidencia de eventos cardiovasculares.⁹³ Concretamente. Los resultados de un metaanálisis han mostrado que para una diferencia absoluta de IMTc de 0.1 mm, el riesgo de un futuro infarto de miocardio aumentaba en un 10-15% y el riesgo de ictus, en un 13-18%.⁹⁴

En análisis mas recientes muestran que los niveles elevados de triglicéridos, se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, en particular apolipoproteina C-III.⁹⁵

También se ha mostrado en estudios una estrecha asociación entre la aterosclerosis carotidea y cerebrovascular con la enfermedad arterial, permitiendo con la ultrasonografía carotídea visualizar las características de la pared y el lumen de la superficie para cuantificar la severidad de la aterosclerosis. Asi pues el IMTc también correlaciona muy bien con el IMT aórtico, medido con ecocardiografía transesofágica, reflejando la severidad de la aterosclerosis sistémica.⁹⁶

La sociedad japonesa de ultrasonido en medicina (JSUM) definen las placas, como lesiones elevadas localizadas con espesor máximo de 1 mm, que tiene un punto de inflexión en la superficie del grosor de la intima-media carotidea, y en caso de remodelación vascular, permite que el termino de "placas" se utilizaran independiente de la presencia/ausencia de elevación de la lesión en la luz vascular; incluyendo las placas en la medición del IMTc.⁹⁷ En cambio en la guía publicada en Europa, hace hincapié en la importancia de no incluir el segmento de la placa en la determinación del IMTc, porque esta medición no solo refleja el aumento de la progresión de la enfermedad aterosclerótica y no aterosclerótica, porque no siempre es posible diferenciarla.⁹⁸

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen pocos estudios en México donde correlacionan las citocinas anti y pro inflamatorias con el grosor de la íntima media de la carótida en los pacientes con DT2 de más de 10 años de evolución con HTA.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

- Los niveles de citocinas inflamatorias (IL6, resistina) estarán más elevados en los pacientes con DT2 con HAS en comparación a los pacientes con DT2 de más 10 años de evolución.
- Los niveles de citocinas anti-inflamatorias (adiponectina, IL10) estarán más disminuidos en los pacientes con DT2 con HAS en comparación con DT2 de más de 10 años de evolución.
- ¿El grosor intima-media de la carótida se encuentra más elevada en los pacientes con DT2 con HAS en comparación a los pacientes con DT2 con más de 10 años de evolución?
- ¿Existe incremento en el riesgo cardiovascular medido por la ASCVD 2013 en los pacientes con DT2 e HAS en comparación a los pacientes con DT2 con más de 10 años de evolución?

VII. JUSTIFICACIÓN

Se ha estimado que para 2030 existirán en el mundo entre 350 y 366 millones de personas enfermas de DMT2 En el caso de hipertensión, las proyecciones indican que para 2025 existirán 1 500 millones de personas que padezcan esta enfermedad.⁹⁹ En México durante 2011, 70 de cada 100 mil personas, murieron por diabetes mellitus. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) el 68.5 %de los mexicanos tiene problemas de obesidad y sobrepeso, el 58% padece de diabetes, un 21 % de dislipidemia y otro 43.2 % hipertensión arterial, padecimientos que en los últimos 13 años ha crecido en 22%.

La diabetes mellitus tipo 2 es casi un sinónimo de enfermedad vascular aterosclerótica, causando del 80% de muertes en estos pacientes. El 50% de los pacientes tipo 2 ya tienen complicaciones vasculares al diagnóstico de su diabetes lo que les lleva a una reducción de un 25% en la longevidad. Tanto las complicaciones microvasculares como las macrovasculares se unen en un órgano común: el endotelio, el cuál sufre injuria por otros factores de riesgo cardiovascular que se presentan frecuentemente en el diabético.¹⁰⁰

El propósito de este proyecto es identificar la correlación entre las concentraciones plasmáticas de las citocinas anti inflamatorias IL10, adiponectina y proinflamatoria IL6 y resistina con el grosor de la intima-media carotídea en paciente diabéticos de 10 años o más de evolución e hipertensos con una edad de 40 a 70 años derechohabiente del IMSS, para disminuir la principal complicación macrovascular por medio de modificar estilos de vida, malos hábitos, conductas de riesgo, tratamientos inadecuados, por lo que resulta imperioso favorecer su prevención. La detección y control de estos enfermos debe ser responsabilidad del primer nivel de atención, cuya función incluye iniciar el tratamiento temprano, evitar complicaciones y tener capacidad de referencia oportuna para la realización de estudios no invasivos como el doppler carotideo y marcadores inflmatorios.

VIII. OBJETIVOS.

General

- Determinar los niveles de citocinas (IL6, IL10, adiponectina, resistina) en los pacientes con DT2 y con DT2 e HTA con más de 10 años de evolución y compararlos.
- Evaluar los valores del grosor Íntima media de la carótida en los pacientes con DT2 y DT2 e HTA con más de 10 años de evolución y compararlos.
- Correlacionar los niveles de Citocinas (IL-6, IL10, adiponectina, Resistina) con el grosor de la íntima media de la carótida en pacientes con DT2 y DT2 e HTA de más de 10 años de evolución.
- Identificar el Riesgo Cardiovascular a través de la Escala de ASCVD 2013 en los pacientes con DT2 y con DT2 e HTA cpm más de 10 años de evolución y compararlos.

Específicos

- Comparar el control metabólico con: glucosa sérica, hemoglobina glicosilada entre los pacientes con DT2 y con DT2 e HTA.
- Obtener y comparar las concentraciones de Colesterol total, HDL-c, LDL-c, Triglicéridos en pacientes con DT2 y con DT2 e HTA.
- Determinar la presencia de obesidad a través del IMC y relación cintura/cadera en pacientes con DT2 y con DT2 e HTA y compararlos
- Comparar antecedentes como: tabaquismo, dislipidemia, uso de medicamentos, tiempo de evolución en pacientes con DT y con DT2 e HTA.

IX. HIPÓTESIS

- Las citocinas inflamatorias (IL6, resistina) se encontraran más elevadas en los pacientes con DT2 e HTA en comparación a los pacientes con DT2 con más de 10 años de evolución.
- Las citocinas anti-inflamatorias (IL10, adiponectina) se encontraran más disminuidas en los pacientes con DT2 e HTA en comparación a los pacientes con DT2 con más de 10 años de evolución.
- El grosor intima media de la carótida (IMTc) será mayor en los pacientes con DT2 e HTA en comparación a los pacientes con DT2 con más de 10 años de evolución.
- El riesgo cardiovascular medido por ASCVD risk 2013 es mayor en pacientes en DT2 e HAS en comparación a los pacientes con DT2 con más de 10 años de evolución.

X. MATERIALES Y MÉTODOS

10.1 Diseño del estudio

Diseño: transversal analítico.

Por la intervención del investigador: observacional.

Por el tipo de recolección de información: prolectivo.

Por el número de mediciones: transversal.

Periodo de estudio: Febrero–Mayo 2014.

Población de estudio:

Universo de estudio: pacientes del servicio de consulta externa de las Unidades de Medicina Familiar número 15, 23 y 31 de la ciudad de México del IMSS.

10.2 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 de más de 10 años de evolución que hayan cumplido los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.
 - Glucosa en ayuno igual o mayor a 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
 - Glucosa aleatoria > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
 - Glucosa > 200 mg/dL 2 horas después de una carga vía oral con 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
2. Pacientes con diabetes tipo 2 con más de 10 años de evolución que tengan el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica por la JNC8.
3. Edad comprendida entre 40 a 70 años.
4. Derechohabiente del IMSS con vigencia al momento del ingreso al protocolo.

Criterios de no inclusión:

1. Derechohabientes con vigencia transitoria o estacional.
2. Pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciosas, hepáticas, renales o neoplasias.
3. Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.
4. Aquellos que no acepten firmar la hoja de consentimiento informado.
5. Otras enfermedades que puedan reducir la sobrevida o que puedan confundir la ocurrencia de eventos (enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas, neoplasias malignas, cardiopatías, etc.).

Criterios de exclusión.

1. Durante el estudio no concluyan alguna parte de las mediciones.
2. Que se les detecte durante el estudio algún proceso infeccioso, autoinmune o neoplásico o alguna otra patología que modifique las Citocinas anti y pro inflamatorias.

10.3 Tamaño de la muestra

La muestra fue calculada por un muestreo no probabilístico de casos y controles,¹⁰¹ donde los “controles” son pacientes que cursan con DT2 con más de 10 años de evolución sin HTA y los “casos” aquellos que cursan con DT2 con más de 10 años de evolución con HTA. Esta muestra se obtuvo de acuerdo a las prevalencias reportadas por la ENSANUT 2012, donde la prevalencia de HTA en personas con DM es de 65.6% y en la población general es de 31.5%. Para calcular el tamaño de muestra se utilizaron los siguientes parámetros:

$P_1=0.65$ (proporción de la exposición en los casos)

$P_2=0.31$ (proporción de la exposición entre los controles)

$\alpha=0.05$ (Nivel de seguridad o confianza = 95%)

$\beta=0.4$ (Poder estadístico = $1 - \beta = 60\%$)

Para un nivel de seguridad $\alpha=95\%$ y un poder estadístico $\beta=60\%$, tenemos que:

$$Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1.96, Z_{1-\beta} = 0.25, p = \frac{p_1 + p_2}{2} = 0.480$$

$$n = \frac{\left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{\left[1.96 \sqrt{2(0.480)(1-0.480)} + 0.25 \sqrt{0.65(1-0.65) + 0.31(1-0.31)} \right]^2}{(0.65 - 0.31)^2}$$

$$n = \frac{\left[1.96 \sqrt{0.4992} + 0.25 \sqrt{0.4414} \right]^2}{(0.65 - 0.31)^2}$$

$$n = \frac{[1.5509149563]^2}{(0.34)^2}$$

$$n = 20.8074 = 21$$

Total en ambos grupos $21 + 21 = 42$

Los escenarios probables de acuerdo al cálculo fueron:

- Asumiendo que por cada caso tuviéramos un control y un poder del 90% y un α del 0.05% tendríamos que tener una $n=43$ individuos para cada grupo.
- Asumiendo que por cada caso que tuviéramos un control y un poder del 80% y un α del 0.05% tendríamos que tener una $n=33$ individuos para cada grupo.
- Asumiendo que por cada caso que tuviéramos un control y un poder del 60% y un α del 0.05% tendríamos que tener una $n=21$ individuos para cada grupo.

La n elegida para el estudio fue $n=21$ para cada grupo, con un nivel de seguridad del 95% y con una potencia estadística del 60%.

10.4. Definición y operacionalización de las variables

La variable independiente es DT2 e hipertensión arterial. Las variables dependientes son grosor de la íntima media de la arteria carótida, citocinas inflamatorias (IL 6, IL 10, resistina y adiponectina) y riesgo cardiovascular. Las variables confusoras son: glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, microalbuminuria, obesidad y tabaquismo.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1.- Diabetes tipo 2 (DT2)

Definición conceptual: grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia resultante del defecto en la secreción y presencia de resistencia de los tejidos a la insulina.

Definición operacional: se seleccionará a los pacientes diagnosticados previamente, de acuerdo a los criterios siguientes establecidos por la ADA: 1) glucosa en ayuno igual o mayor a 126 mg/dL (7.0 mmol/L); 2) glucosa casual > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en caso de enfermos con síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, etc.); 3) glucosa > 200 mg/dL 2 horas después de una carga con 75 gramos de glucosa vía oral.

Unidad de medición: Presente/Ausente

Escala de medición: cualitativa nominal

2.- Hipertensión Arterial (HTA)

Definición conceptual: Enfermedad que se caracteriza por un incremento sostenido de la presión sanguínea sistólica mayor a 139 mmHg y/o presión sanguínea diastólica mayor a 89 mmHg. Se clasifica en estadio 1 si la presión sanguínea sistólica está entre 140 a 159 mmHg y la presión sanguínea diastólica entre 90-99 mmHg. En estadio 2 si la presión sanguínea es ≥ 160 mmHg y la presión diastólica es ≥ 100 mmHg.

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico ya establecido de hipertensión arterial y se encuentren en tratamiento farmacológico antihipertensivo al momento de realizarse la historia clínica y exploración física. Y los que durante el estudio se detectan descontrol hipertensivo basados en los criterios de JNC8.

Unidad de medición: Presente/Ausente

Escala de medición: cualitativa nominal

VARIABLES DEPENDIENTES

1.- Grosor intima media de la arteria carótida (IMTc)

Definición conceptual: Es la medición del espesor de la íntima media de la arteria carótida a través de ecosonografía no invasiva de alta resolución, que refleja el grado de aterosclerosis sistémica, tiene una correlación positiva con factores de riesgo cardiovascular y es un marcador predictivo independiente de cardiopatía isquémica y evento cerebrovascular.

Definición operacional: se realizará ultrasonido de alta resolución de las arterias carótida derecha e izquierda. La medición se llevará a cabo en 4 segmentos de la misma iniciando en el segmento proximal a 2 cm por debajo del bulbo carotideo en la pared posterior y anterior, bulbo y carótida interna y realizando un promedio de todas las mediciones. El grosor de las capas intima-media (distancia existente entre la primera línea ecogénica y la segunda línea hipoecogénica relacionada con la capa superior de la túnica adventicia), las mediciones se realizan en diástole y los valores detectados se consignarán en milímetros. Siguiendo las recomendaciones del consenso en medición realizado en Mannheim en 2006. A todas las exploraciones se les tomará fotografía y se almacenarán digitalmente en el sistema del ultrasonido. Se buscará también la presencia de otras zonas de engrosamiento patológico y presencia de placas ateroscleróticas definidas como áreas del vaso que protruyan más del 50% en estenosis significativas y menor en las no significativas, de las partes adyacentes de las capas intima-media de las arterias carótidas. Se obtendrá IMTc derecho, izquierdo y se obtendrá el promedio.

Unidad de medición: en milímetros

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

1.2 Citocinas inflamatorias

a) Interleucina 6

Definición conceptual: Proteína monomérica, con capacidad de modular la actividad funcional de células individuales de tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Son producidas por monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T. No se detecta una producción constitutiva significativa de

esta molécula, siendo necesaria la activación celular para que se produzca en cantidades suficientes para ejecutar sus efectos biológicos. Poseen una vida media muy corta y actúan al unirse a receptores de alta afinidad presentes en la superficie de la propia célula productora o en otros tipos celulares. Es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo del fibrinógeno. Y promueve la diferenciación de linfocitos B hacia las células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas. Es inhibida por la IL-4 e IL 13.

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 3500 revoluciones por minuto por 5 minutos, se alícuota y se almacenarán en tubos eppendorfs de 1.5cm a -70 hasta su utilización y determinación con ensayo inmunoenzimático.

Unidades de medición: picogramos/mililitros.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

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

b) Interleucina 10

Definición conceptual: IL-10. Es producida por linfocitos del tipo Th2, así como también por monocitos/macrófagos, linfocitos B, queratinocitos y otros varios tipos celulares. Es la citocina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citocinas, entre las que podemos citar IFN γ , TNF- α , IL-2, IL-12, y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. También tiene efectos antiproliferativos sobre muchos tipos celulares. La IL-10 ejerce además múltiples actividades inmunomoduladoras. Se ha visto que es un cofactor para el crecimiento de líneas y colonias de células mastocíticas in vitro. Regula las funciones mediadas por linfocitos B induciendo la síntesis de IgG, y por linfocitos T, influyendo en el desarrollo de timocitos y células T. También ejerce efectos reguladores sobre la angiogénesis. El virus de Epstein Barr secreta una proteína que posee una gran homología estructural con la IL-10 humana (vIL-10), y que tras unirse con baja afinidad al propio receptor de la IL-10, ejecuta actividades biológicas similares. Relacionadas estructural y funcionalmente con la IL-10 se han descrito recientemente nuevas moléculas tales como la IL-19, IL-20 e IL-22,

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 3500 revoluciones por minuto por 5 minutos, se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5cm a -70 hasta su utilización y determinación con ensayo inmunoenzimático.

Unidad de medición: picogramos/mililitros.

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

c) Resistina:

Definición conceptual: pertenece a una familia de proteínas ricas en cisteína, y se ha aislado como una cadena polipeptídica de 12.5 kDa de peso molecular producida por los adipocitos. Debido al segmento rico en cisteína presente en el extremo C terminal de la proteína, se dimeriza para formar homo y heterodímeros. Se ha identificado en otros tejidos periféricos, a saber el hipotálamo, la hipófisis, las cortezas suprarrenales, el páncreas, el tubo gastrointestinal, los miocitos, el bazo, y los leucocitos. El contenido tisular de la resistina disminuye por la acción de la insulina y citoquinas como el TNF α y la endotelina-1. Por el contrario, el contenido tisular se incrementa por acción de la hormona del crecimiento, los esteroides sexuales, situaciones de hiperglicemia, y algunas citoquinas pro-inflamatorias como son IL 6, y lipopolisacáridos específicos.

Definición operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 3500 revoluciones por minuto por 5 minutos, se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5cm a -70 hasta su utilización y determinación con ensayo inmunoenzimático.

Unidad de medición: nanogramos/mililitros.

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

d) Adiponectina

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

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

Definición Operacional: Se tomará la muestra de sangre bajo el sistema vacutainer a los pacientes al inicio del estudio con un ayuno estricto de 12 hrs y serán enviadas a la brevedad al laboratorio de investigación. Se utilizará dos tubos de tapa roja de 3.5 cc para ser centrifugados a 3500 revoluciones por minuto por 5 minutos, se alícuota y se almacenaran en tubos eppendorfs de 1.5cm a -70 hasta su utilización y determinación con ensayo inmunoenzimático.

Unidades de medición: microgramos /mililitro.

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

1.3 Riesgo cardiovascular:

Definición conceptual: es la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular en un lapso determinado, calculada a partir de ciertas variables de un individuo denominadas factores de riesgo. Esto depende de la intensidad y la combinación de los múltiples factores, ya que pueden ser sinérgicos. Las estimaciones de riesgo a 10 años de ASCVD se basan en datos de varias poblaciones de la comunidad y son aplicables a hombres blancos y afroamericanos no hispanos y las mujeres de 40 a 79 años de edad. Para otros grupos étnicos, se recomienda el uso de las ecuaciones para los blancos no hispanos, a pesar de que estas estimaciones pueden subestimar el riesgo para las personas de algunos grupos raciales / étnicos, especialmente los indios americanos, algunos estadounidenses de origen asiático (por ejemplo, de ascendencia del sur de Asia), y algunos hispanos (por ejemplo, los puertorriqueños), y pueden

sobreestimar el riesgo para otros, incluyendo algunos estadounidenses de origen asiático (por ejemplo, de la ascendencia de Asia oriental) y algunos hispanos (por ejemplo, los mexicano-americanos).

Definición operacional: se realizará la evaluación de riesgo cardiovascular a cada paciente de acuerdo al modelo de ASCVD risk 2013 el cual definido como muerte coronaria o infarto de miocardio no mortal o ictus mortal o no mortal, en base a las ecuaciones de cohortes y el trabajo de Lloyd -Jones, et al., respectivamente. La información necesaria para estimar el riesgo ASCVD incluye la edad, el sexo, la raza, el colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica, reducción de la presión arterial con el uso de medicamentos, el estado de la diabetes y tabaquismo.

Unidad de medición: bajo y alto (ASCVD risk 2013).

Escala de medición: cualitativa nominal.

VARIABLES CONFUSORAS

1.- Glucosa

Definición conceptual: monosacárido hexosa por estar compuesto de seis átomos de carbono y es una aldosa por tener en un extremo un grupo aldehído. Tiene isomerismo D y L de acuerdo a la orientación de los grupos –H y –OH alrededor del átomo de carbono adyacente al carbono alcohol primario terminal (carbón 5), siendo dextrógiro si el –OH está a la derecha y levógiro si el –OH está a la izquierda. Casi todos los azúcares que se encuentran en los mamíferos son azúcares D.

Definición operacional: se realizará flebotomía con sistema Vacutainer®, en ayuno de 12 horas y se procesarán las muestras. Se utilizarán dos tubos rojos BD Vacutainer® Serum y se centrifugarán a 3500 rpm durante 5 minutos, parte del suero se alícuota en dos tubos eppendorf de 1.5 cm que se almacenarán a -70°C. Se medirá por análisis de punto final con metodología Trinder glucosa oxidasa/peroxidasa, utilizando la plataforma ILab 300 Plus.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

Valor normal: 70 – 105 mg/dL

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

2.- Hemoglobina glucosilada (HbA1c)

Definición conceptual: es la hemoglobina A irreversiblemente glucosilada en una o ambas valinas N-terminales de las cadenas- β de la molécula tetramérica de hemoglobina, incluyendo la hemoglobina que también pudiera ser glucosilada (no exclusivamente) en los residuos de lisina. Es un biomarcador que provee un promedio indexado de las concentraciones de glucosa en los últimos dos a cuatro meses. Aunque la vida media del eritrocito es de 120 días, los eritrocitos más jóvenes contribuyen en mayor medida que los antiguos. Aproximadamente el 50% del nivel de hemoglobina glucosilada es determinado por los niveles de glucosa plasmática en el mes previo, y 75% en los dos meses previos.

Definición operacional: se realizará flebotomía con sistema Vacutainer®, en ayuno de 12 horas y se procesarán las muestras. Se utilizará un tubo morado BD Vacutainer® K2 EDTA 10.5 mg. Se centrifugará a 3500 rpm durante 5 minutos, parte del suero se alícuota en un tubo eppendorf de 1.5 cm que se almacenarán a -70°C. Se medirá por aglutinación de látex (quantex HbA1c); utilizando la plataforma ILab 300 Plus.

Valor normal: el valor de control glucémico en pacientes diabéticos de acuerdo a la ADA se establece como menos de 6.5 partes por cien.

Unidad de medición: porcentaje

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

3.- Colesterol total (CT)

Definición conceptual: es un esteroide que está presente en la membrana celular y es un precursor de ácidos biliares, hormonas tiroideas y sexuales. Está no esterificado en un 30-40% y esterificado en un 60-70%.

Definición operacional: se realizará flebotomía con sistema Vacutainer®, en ayuno de 12 horas y se procesarán las muestras. Se utilizarán dos tubos rojos BD Vacutainer® Serum y se centrifugarán a 3500 rpm durante 5 minutos, parte del suero se alícuota en dos tubos eppendorf de 1.5 cm que se almacenarán a -70°C. Se medirá por análisis de punto final basado en una modificación por el método de Allain et al; utilizando la plataforma ILab 300 Plus.

Unidad de medición: miligramos por decilitro

Valor normal: 140 – 220 mg/dL

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

4.- Colesterol de baja densidad (LDL-c)

Definición conceptual: partícula resultante del metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad en la circulación y constituyen el 50% de la masa total de lipoproteínas en el plasma humano. Tienen movilidad electroforética β , un diámetro de 180 a 300 Amstrongs, una densidad 1.019-1.063 kg/L y no dispersan la luz o alteran la calidad del plasma en grandes cantidades. El colesterol LDL consiste aproximadamente de 50% de colesterol esterificado, 25% de proteínas, la mayor parte ApoB-100 y trazas de ApoC, 20% de fosfolípidos y 4-8% de triglicéridos. Parte del LDL es modificado y removido de la circulación por células emigrantes, tales como las que se encuentran en la placa de ateroma.

Definición operacional: se realizará flebotomía con sistema Vacutainer®, en ayuno de 12 horas y se procesarán las muestras. Se utilizarán dos tubos rojos BD Vacutainer® Serum y se centrifugarán a 3500 rpm durante 5 minutos, parte del suero se alícuota en dos tubos eppendorf de 1.5 cm que se almacenarán a -70°C. Se medirá por análisis de punto final basado en actividad enzimática; utilizando la plataforma ILab 300 Plus.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

Valor normal: < 130 mg/dL

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

5.- Colesterol de alta densidad (HDL-c)

Definición conceptual: es una pequeña partícula que consiste principalmente de proteínas (18-22%) ApoA-I, ApoA-II y E; colesterol (3-5%); ésteres de colesterol (15-20%); triglicéridos (2-7%) y fosfolípidos (26-32%). Se produce en el hígado e intestino. Tiene movilidad electroforética α , un diámetro de 50 a 120 Amstrongs y una densidad de 1.063-1.125 kg/L para HDL 2 y 1.045-1.080 kg/L para HDL3. Está involucrada en el transporte inverso del colesterol. Estudios in vitro sugieren que esta implicada en mecanismos anti-inflamatorios, anti-oxidantes, anti-trombóticos y de inducción del óxido nítrico.

Definición operacional: se realizará flebotomía con sistema Vacutainer®, en ayuno de 12 horas y se procesarán las muestras. Se utilizarán dos tubos rojos BD Vacutainer® Serum y se centrifugarán a 3500 rpm durante 5 minutos, parte del suero se alícuota en dos tubos eppendorf de 1.5 cm que se almacenarán a -70°C. Se medirá por análisis de punto final por inhibición de antígeno-anticuerpo y actividad enzimática; utilizando la plataforma ILab 300 Plus.

Unidad de medición: miligramos por decilitro

Valor normal: hombre 30 – 75 mg/dL, mujer 33 – 92 mg/dL

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

6.- Triglicéridos (TGC)

Definición conceptual: son triésteres de ácidos grasos con glicerol. La esterificación reduce de forma significativa el carácter hidrófilo, los que los hace insolubles en agua. Se almacenan en los adipocitos y se sintetizan en las células hepáticas. Requieren de dos precursores para su síntesis, el glicerol-3-fosfato y acil-CoA.

Definición operacional: se realizará flebotomía con sistema Vacutainer®, en ayuno de 12 horas y se procesarán las muestras. Se utilizarán dos tubos rojos BD Vacutainer® Serum y se centrifugarán a 3500 rpm durante 5 minutos, parte del suero se alícuota en dos tubos eppendorf de 1.5 cm que se almacenarán a -70°C. Se medirá por análisis de punto final por actividad enzimática; utilizando la plataforma ILab 300 Plus.

Unidad de medición: miligramos por decilitro

Valor normal: < 150 mg/dL

Escala de medición: cuantitativa.

7.- Tasa de filtración glomerular (TFG)

Definición conceptual: Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min), este índice es usualmente empleado para medir la función renal a nivel del glomérulo.

Es establecida como un marcador de riesgo cardiovascular asociada con enfermedad renal e incremento de la progresión a un estadio terminal de la enfermedad.

Definición operacional: Se le solicitará al paciente una muestra de orina, la cual será recolectada por el propio paciente en un frasco de plástico estéril. Se medirá por microaglutinación por látex (turbidimetría) quantex MICROALBUMIN standard multipunto, en la plataforma ILab 300 Plus.. Se clasificará al paciente con microalbuminuria si presenta de 30 a 299 mg/dL, y con macroalbuminuria si presenta más de 300 mg/dL.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

Valor normal: < 30 mg/dL

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

10.- Obesidad

Definición conceptual: el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²). (OMS)

Definición operacional: se calculara el IMC de cada paciente a partir de las medidas antropométricas obtenidas y se clasificará según los criterios de la OMS como sigue: Un IMC igual o superior a 25 y menor a 30 determina sobrepeso. Un IMC igual o superior a 30 y menor a 35 determina obesidad tipo I; un IMC igual o superior a 35 y menor a 40 determina obesidad tipo II; un IMC superior a 40 determina obesidad tipo III.

Unidad de medición: kilogramos sobre metro cuadrado.

Escala de medición: cualitativa ordinal

11.- Tabaquismo

Definición conceptual: es el consumo de productos elaborados de tabaco sean para fumar, chupar, masticar o esnifar. Contienen nicotina, un alcaloide líquido oleoso e incoloro, la cual es la sustancia farmacológicamente activa que es la responsable de la adicción.

Definición operacional: se clasificará al paciente como fumador cuando tenga antecedente de consumo de tabaco.

Unidad de medición: Presente/Ausente

Escala de medición: cualitativa nominal.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

1.- Edad

Definición conceptual: tiempo transcurrido en años, meses, días desde el registro de nacimiento hasta el momento de referencia.

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento, expresado en años, obtenido por interrogatorio directo al paciente.

Unidad de medición: años

Tipo de variable: cuantitativa

2.- Sexo

Definición conceptual: se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.

Definición operacional: de acuerdo a las características fenotípicas del paciente, se clasificó como hombre o mujer.

Unidad de medición: masculino o femenino.

Escala de medición: dicotómica

10.5 Análisis estadístico

Se utilizó el software MS Office ® Excel ® 2013 para capturar la información de la hoja de recolección de datos, estudios de laboratorio y del ultrasonido doppler carotídeo. También se calcularon medidas antropométricas como índice de masa corporal, índice cintura/cadera. Se calculó la tasa de filtración glomerular con la ecuación de Cockcroft-Gault, la estimación del riesgo cardiovascular de acuerdo al modelo estadístico ACC/AHA 2013 y el grosor íntima-media de la arteria carótica combinado.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el Software IBM ® SPSS ® v22. Se calcularon estadísticos descriptivos. Para el análisis bivariado, se utilizó la prueba de Mann-Whitney no paramétrica para dos muestras independientes. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para determinar las correlaciones entre variables y para el análisis de multivariado se empleó regresión logística.

10.6 Descripción General del Estudio

Evaluación clínica: una vez identificados a todos los pacientes, se les citó entre las 7 y 8 de la mañana para la aplicación de varios cuestionarios sobre la presencia de factores de riesgo asociados a su diabetes, su estilo de vida (alimentación y actividad física) y nivel de educación escolar.

A todos los participantes se les descartó la presencia de infección aguda en el interrogatorio y se examinaron clínicamente a cada paciente buscando intencionadamente la presencia de fiebre con toma de temperatura axilar, la presencia de infección respiratoria o abdominal. Además, se les realizó una historia clínica completa, que incluyó edad, peso, talla, tensión arterial, los cuales registramos en la hoja de recolección de datos (Anexo 3).

La determinación de la presión arterial se realizó con un esfigmomanómetro de mercurio. Con el mínimo de ropa se pesó al paciente en una báscula Tanita, ajustando la medición al medio kilogramo más cercano. La talla se obtuvo en un estadímetro, aproximando la medición al centímetro más cercano. Como medida de obesidad se estimará el índice de masa corporal, al dividir el peso en kilogramos sobre la talla en metros elevada al cuadrado. Se midió la circunferencia de cintura en el momento del vacío entre el final de la espiración y el comienzo de la inspiración de una respiración normal, en el punto medio entre la cresta iliaca y la primera costilla. También se midió la circunferencia de cadera como aquella de mayor magnitud entre la cadera y rodilla.

Estas mediciones se realizaron con una cinta métrica flexible Mass®, y se estimará el índice cintura-cadera, como la razón entre ambas circunferencias.

Métodos para la determinación de citocinas anti y pro inflamatorias: después de 12 horas de ayuno, para la determinación de citocinas anti y proinflamatorias, se obtuvo una muestra sanguínea de 14 mL de una vena periférica en cada uno de los participantes (se utilizaron 2 un tubo BD Vacutainer® Serum). La muestra se dejó coagular y se centrifugó a 3500 rpm durante 5 minutos dentro de la primera media hora después de su obtención. Del suero, se separaron alícuotas para la medición de IL-6, IL-10, adiponectina y resistina las cuales se congelaron a -70° C hasta su determinación. Los estándares y todas las muestras se determinaron por duplicado. Los resultados se reportaron como el promedio de los duplicados.

La cuantificación se realizó con la técnica de ELISA, utilizando un inmunoensayo enzimático tipo sandwich con un anticuerpo monoclonal doble (EIA), utilizando un kit DuoSet ELISA Human, con microplacas, buffers, diluyentes, sustratos y diluciones recomendados en el inserto para placas de 96 pozos. La lectura de los resultados será por espectrofotómetro Thermo Scientific Multiskan FC y LabsSystem Multiscan EX.

Estudios bioquímicos: posterior a 12 horas de ayuno, para la determinación de parámetros bioquímicos, se obtuvo una muestra sanguínea de 7 mL de una vena periférica en cada uno de los participantes. La muestra se dejó coagular y se centrifugó a 3500 rpm durante 5 minutos dentro de la primera media hora después de obtener la muestra. Después, se realizaron las determinaciones de glucosa, urea, creatinina, colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos. Para determinar los valores de HbA_{1C} en sangre total, se empleó un tubo BD Vacutainer® K2 EDTA 10.5 mg. Se determinó la presencia de albúmina en orina por ensayo inmunoenzimático. La determinación de los analitos antes mencionados se llevó a cabo acorde a las instrucciones y material especificados por el proveedor de cada prueba en la plataforma analítica ILab 300 Plus.

Métodos para la determinación del ultrasonido carotideo se utilizó un equipo de ultrasonido Philips, IE-33 de alta resolución con software específico para estudios vasculares de tipo carotideo con transductor lineal de banda ancha de 7-12 MHz con imágenes en modo –B (tiempo real), Doppler color y Doppler dúplex espectral. Siempre se llevó a cabo por el mismo observador. La exploración extracraneal de las arterias carótidas comunes se realizó bilateralmente de acuerdo a las proyecciones

antero-posteriores con el paciente en decúbito supino y con el cuello en extensión. Todos los estudios se realizaron siguiendo un protocolo predeterminado y estandarizado para las arterias carótidas derecha e izquierda, iniciando con vistas transversales y posteriormente se utilizaron imágenes de la pared posterior y anterior de las arterias carótidas comunes distales, en el bulbo y en el primer centímetro de la carótida interna derecha e izquierda. La medición se realizó en el centímetro antes del bulbo en ambas paredes anterior y posterior, a nivel del bulbo en el sitio con mayor incremento en el IMTc y en el segmento proximal de la pared posterior de la carótida interna derecha e izquierda. A todas las exploraciones se les tomo fotografía y se almacenaron digitalmente en disco DVR-R del ultrasonido, para su análisis cuantitativo posterior. Se identificó la presencia de placas de ateroma. Se obtuvo el promedio de las 4 mediciones del IMTc medio derecho, izquierdo y se obtuvo un promedio final, el cual se consideró para el análisis.

10.7 Aspectos éticos

El presente protocolo de estudio se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a los de la Ley General de Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación. De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos Éticos de la Investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se consideró de riesgo mayor que el mínimo por la realización del Ultrasonido Vascular.

Posibles beneficios. El participante recibió como beneficio directo el reporte de estudios de control metabólico (Anexo 4) y del ultrasonido vascular (Anexo 5) para su médico familiar con el objetivo de mejorar la corrección de sus factores de riesgo. De presentar enfermedad carotídea o vascular periférica importante se canalizó al paciente al servicio de Angiología para su manejo por el especialista. En el caso del beneficio a la sociedad, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la utilidad de estudios clínicos no invasivos sugeridos para el diagnóstico temprano de aterosclerosis en pacientes con riesgo cardiovascular. Y el generar pautas sobre el manejo de los distintos factores de riesgo potencialmente modificables.

Posibles inconvenientes. El principal inconveniente para el paciente que aceptó participar fue la punción para la toma de la muestra de sangre. Así como la realización del ultrasonido vascular en relación a la temperatura del gel sobre la piel. Otro posible inconveniente fue el desplazamiento de su lugar de origen a la UMAE del Hospital de Especialidades por el gasto económico que representó.

Confidencialidad. Todos los datos obtenidos durante el estudio se han mantenido como confidenciales. Sólo el personal autorizado de los servicios de Cardiología y de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Bioquímica de la UMAE Hospital de Especialidades tuvo acceso a los mismos para la captura y procesamiento de la información. Los datos obtenidos se han utilizado sin indicar el nombre de los pacientes (se utilizó un número de folio en cada caso) o cualquier otro dato que permitiera identificarlo.

Consentimiento Informado. Respecto del proyecto se informó a los pacientes: el propósito, los procedimientos, los posibles riesgos, benéficos, molestias y resultados. La posibilidad del retiro, la confidencialidad de los datos, el personal de contacto para dudas y aclaraciones respecto al estudio y respecto a sus derechos como participantes. Una vez entendida la información, se solicitó al paciente su consentimiento informado para participar en el estudio. Se explicó que su atención en el Instituto no será diferente de ninguna manera en caso de rechazar participar en el estudio. (Anexo 6)

XI. RESULTADOS

Se estudiaron a 50 pacientes 17 hombres y 33 mujeres con una edad promedio de 59 (54.75 – 65) años y un tiempo de evolución de la diabetes de 12 (10 – 16) años.

Se conformaron dos grupos: Grupo I de 21 pacientes con diagnóstico de DT2 con un tiempo de evolución de 10 años (10-16 años), 9 hombres (42.9%) y 12 mujeres (57.1%), Grupo II con DT2 e HTA con tiempo de evolución de 14 (11.5 – 17.5) años de la diabetes y con HTA conformado por 8 hombres (27.6%) y 21 mujeres (72.4%).

Al estratificar por sobrepeso y obesidad no se encontraron diferencias en el IMC (kg/m²) entre ambos grupos: grupo I: 29.41 (27.59-33.2 kg/m²) vs grupo II: 27.76 (24.6 –30.51 kg/m²). Al estratificarse por sobrepeso y obesidad solo se observó una diferencia significativa en la variable obesidad entre el grupo I con 38.1% y el grupo II con 27.5%.

El resto de los parámetros basales antropométricos de los sujetos del estudio se describen en la tabla 1.

Tabla 1.

Parámetros basales antropométricos y clínicos de la muestra inicial por grupos de estudio en mediana (rango intercuartil) o en (%) según sea el caso.

Variable	Grupo I Diabetes (n=21)	Grupo II Diabetes e HAS (n=29)	p
Edad (años)	57 (52-63.5)	61 (56.5-65.5)	0.07
Sexo (H/M) (%)	9/12 (42.9/57.1)	8/21 (27.6/72.4)	NS
Tiempo de evolución (años)	10 (10 – 12)	14(11.5-17.5)	< 0.001
Peso (kg)	76 (67 – 88.75)	63.9 (58.2 – 78.3)	0.028
Talla (cm)	1.62 (1.56 – 1.66)	1.54 (1.48 – 1.61)	0.024
IMC (kg/m²)	29.41 (27.59 – 33.2)	27.66 (24.6 – 30.5)	0.118
Índice cintura/cadera	0.96 (0.90 – 1.01)	0.91 (0.84 – 0.95)	0.026

TAS (mmHg)	115 (110 – 120)	140 (130 – 140)	< 0.001
TAD (mmHg)	80 (70 – 80)	90 (82.5 – 90)	< 0.001
Uso de medicamentos: (%)	8 (38.1)	18 (62.1)	NS
Estatinas y Fibratos	2 (9.51)	24 (82.8)	
Antihipertensivos	0	0	
Antiagregantes			
Antecedentes de			NS
Tabaquismo n (%)	6 (28.6)	6 (20.7)	
Dislipidemia:			
Hipercolesterolemia	9 (42.8)	17 (58.6)	
Hipertrigliceridemia	12(57.1)	15 (51.7)	
Actividad Física n (%)	12 (57.1)	19 (65.5)	NS
Sobrepeso	11 (52.4)	13 (44.8)	0.07
Obesidad	8 (38.1)	8 (27.5)	0.05
Riesgo Cardiovascular (ASCVD 2013)	7.8 (2.99-14.85)	16.7 (10-25.8)	<0.001

En las pruebas bioquímicas la presencia de dislipidemia se vio en 14 pacientes (66.6%) en el grupo I; de los cuáles el (38.1%) se encontraban con tratamiento hipolipemiante. El perfil de lípidos en estos pacientes mostró elevación de colesterol total en 9 pacientes (42.8%), con presencia de concentraciones altas de LDL-c en 18 pacientes (85.71%) e hipertrigliceridemia en 12 pacientes (57.14%). En el grupo II el diagnóstico previo de dislipidemia fue en un 100%, caracterizado por

hipercolesterolemia en 17 pacientes (58.6%), incremento de LDL-c en 29 pacientes (100%) e hipertrigliceridemia en 15 pacientes (51.7%). No encontrando diferencias estadísticamente significativas para las concentraciones de LDL-c, HDL-c y triglicéridos.

El estado metabólico se analizó a través de la concentración de glucosa sérica en ayuno mostrando un mayor descontrol metabólico en el grupo I comparado al grupo II [183.0 (118 – 243.5) vs 156 (123 – 200.5) mg/dl]. Esta diferencia no significativa se mantiene cuando estudiamos el control en forma más permanente a través de las concentraciones de la HbA_{1c} [8.11 (6.42 – 11.03) vs 7.26 (6.66 – 10.47)].

El resto de los parámetros basales bioquímicos de los sujetos del estudio se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos de los participantes de acuerdo a la edad de inicio de la DT2 en medianas (rango intercuartil) o en porcentaje (%) según sea el caso.

Variable	Diabetes tipo 2 (n=21)	Diabetes tipo 2 e HTAS (n=29)	p
Glucosa (mg/dL)	183.0 (118 – 243.5)	156 (123 – 200.5)	0.694
Colesterol Total (mg/dL)	194 (156.5 – 220.5)	209 (174 – 239)	0.123
Triglicéridos (mg/dL)	169 (115.5 – 214.5)	153 (108 – 206)	0.716
C-HDL (mg/dL)	42 (37.5 – 54.5)	51 (44.5 – 59)	0.053
C-LDL (mg/dL)	140 (124 – 157.5)	155 (127.5 – 184.5)	0.246
HbA_{1c} (%)	8.11 (6.42 – 11.03)	7.26 (6.66 – 10.47)	0.791

En relación a la concentración de citocinas inflamatorias se observó que las concentraciones de IL6 en el grupo I fueron de mayores en comparación al grupo II (18.54± 3.31 vs 9.49±4.92) sin alcanzar significancia estadística. En relación a la resistina, las concentraciones fueron mayores en el grupo II (16.85±7.55 vs 17.74±5.88) con un p: NS.

El comportamiento de la adiponectina mostro valores mas bajos en el grupo 1 (DT2) en comparación con el grupo 2 (DT2 e HAS) con una ($p=0.036$) y la IL-10 presento mayores concentraciones en el Grupo I en comparación al grupo II. Ver tabla 3

Tabla 3. Parámetros inflamatorios de los participantes de acuerdo a la presencia de DT2 y DT2 e HTA en medianaS (rango intercuartilar).

Variable	Grupo I DT2 (n=21)	Grupo II DT2 e HTA (n=29)	p
Adiponectina (pg/mL)	1.19 (1.11 – 1.30)	1.29 (1.22 – 1.37)	0.036
Resistina (ng/ml)	16.56 (9.93 – 22.14)	16.51 (13.83 – 20.52)	0.658
IL – 6 (pg/ml)	10.24 (5.84 – 16.87)	9.17 (5.44 – 13.15)	0.392
IL – 10 (pg/ml)	47.95 (38.66 – 73.66)	47.23 (37 – 66.76)	0.640

En relación al ultrasonido vascular se observo que el promedio del IMTc fue para el grupo I (0.626mm) en comparación al grupo II (0.760mm) con una diferencia estadísticamente significativa $p<0.001$.

Cuando comparamos el IMTc en relación al género se observo en ambos grupos mayor promedio de IMTc hombres con 0.718 mm en comparación a las mujeres con 0.682 mm.

Al estratificar a los pacientes en relación a un IMTC > 1.0 cm (riesgo cardiovascular alto), se observo que 10.34% de los pacientes del grupo II lo presentaban en comparación al 4.7 % del grupo I con $p= NS$.

La presencia de placas de ateroma en carótidas se documento en un 23.80% (n=5) en el grupo I en comparación al 48.27% (n=14) del grupo II ($p < 0.005$). Ver tabla 4.

Tabla 4. Parámetros del ultrasonido vascular de los participantes de acuerdo a la presencia de DT2 y DT2 con HAS en medias (\pm DE), mediana (\pm rango intercuartilar) o n (%) según sea el caso.

Variable	Grupo I DT 2 (n=21)	Grupo II DT2 e HAS (n=29)	p
Grosor Intima-media de la carótida (IMTc) (mm)	0.626 (0.535 – 0.715)	0.760 (0.661 – 0.841)	<0.001
Placas de ateroma n (%)	5 (23.8%)	14 (48.3%)	< 0.005

En el grupo I al estratificarlos por riesgo cardiovascular de acuerdo a ASCVD del 2013 10 pacientes (47.6%) se encontraron con riesgo bajo y 11 pacientes (52.4%) riesgo alto con una puntuación total de 7.8. El grupo II se encontró a 2 pacientes (6.9%) con riesgo bajo en comparación a 27 pacientes (93.1%) con riesgo alto con una puntuación total de 16.7 con diferencia significativa entre los grupos ($p < 0.001$).

El análisis bivariado mostró un incremento en el IMTc promedio asociado positivamente a los niveles de presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0.05$) y con la puntuación total del riesgo cardiovascular a 10 años por el ASCVD del 2013. Y negativa con la tasa de filtración glomerular.

Así mismo al analizar la presencia de placa de ateroma esta también mostró asociación significativa con las mismas variables.

La adiponectina mostró una correlación positiva en ambos grupos con la presencia de sobrepeso y obesidad, a través del IMC y relación cintura/cadera con una $p < 0.05$.

Cuando comparamos ambos grupos se observó diferencia significativa entre los valores de adiponectina encontrando valores menores en el grupo I en comparación al grupo II con $p < 0.36$. Se correlacionó positivamente con la edad con (c: 0.50 con una $p < 0.001$), con la presencia de HDL (c: 0.410; $p > 0.003$) y valores mayores de IMTc con una (c: 0.451; $p < 0.011$) y una correlación negativa con la tasa de filtración glomerular con (c: -594; $p > 0.001$).

La Resistina solo se correlaciono en forma negativa solo con las concentraciones de HDL (c: 0.300 y una $p < 0.034$). Las Interleucinas IL-6 e IL-10 no mostraron asociación significativa en nuestro estudio.

Los niveles de adiponectina mostraron una asociación negativa con el IMTc con un OR de 2.5 (intervalo de confianza (IC) del 95% 1.505-4.149: $p = 0.001$). Pero al incluirlo en el análisis multivariado perdió significancia estadística.

XII. DISCUSIÓN

Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a diversos factores de riesgo: causales (edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo y diabetes),¹⁰² condicionales (incremento de triglicéridos, lipoproteína(a), homocisteína y factores de la coagulación como el fibrinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1) y predisponentes como la obesidad, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura, sexo masculino, alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas.¹⁰³ El gran número de factores de riesgos nuevos o emergentes hace difícil una completa evaluación de todos ellos.¹⁰⁴

La diabetes tipo II en la actualidad es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de aterosclerosis, ocupando el segundo lugar de muerte en nuestro país, en el 2011 de cada 100 mil personas que mueren, 70 fallecieron por diabetes; las tasas de mortalidad más altas se ubican en el Distrito Federal (99.57 de cada 100 mil personas)⁹³

La diabetes es causa de disfunción endotelial sobre un endotelio indemne morfológica y funcionalmente, que al exponerse en forma crónica a productos de glicación avanzados condiciona alteraciones en la permeabilidad del endotelio permitiendo la entrada de LDL-colesterol y el desarrollo de placas de ateroma. Este proceso de aterosclerosis es amplificado y perpetuado por una gran variedad de citocinas siendo las más importantes la IL-6 al ser el mayor amplificador a nivel central de la producción de las propteinas utilizadas en la fase aguda del proceso inflamatorio.¹⁰⁵ Y la IL-10 citocina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de IL-6.¹⁰⁶

La relación entre adiponectina y resistina esta ampliamente estudiad su participación dentro del proeceso de aterosclerosis y son utilizandos como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes diabeticos e hipertensos.¹⁰⁷

La adiponectina es moduladora de la respuesta inflamatoria al disminuir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, en la diabetes existe una disminución de adiponectina secundaria a la presencia de resistencia a la insulina generando mayor aterosclerosis evaluado a través del grosor intima-media de la carótida (IMTc).¹⁰⁸

En la HTA se ha observado polimorfismos asociados con alelos T (45) y G (276) y la presencia de mayor presión sistólica y diastólica; provocando que la hipoadiponectinemia afecte la patogénesis de la hipertensión en una etapa muy temprana, sin la participación de la resistencia a la insulina, incluso se ha propuesto como un predictor para el desarrollo de HTA en sujetos no diabéticos.¹⁰⁹

Cuando ambas enfermedades coexisten se puede pensar que las concentraciones de adiponectina sean mayores que lo observado en diabéticos o hipertensos solos. Con un desarrollo de aterosclerosis en forma más temprana.¹¹⁰

En nuestro estudio no se corrobora lo escrito por la literatura, encontrando menor concentración de adiponectina en el grupo I (DT2) con concentraciones de 1.19 pg/ml probablemente por que este grupo observamos mayor prevalencia de obesidad.¹¹¹

Así mismo existe una correlación negativa entre la hipoadiponectinemia y los valores del IMTc que apoya lo publicado por (Robin PF Dullaart)¹¹²

La resistina como marcador de riesgo cardiovascular fue identificado en varios estudios Study of Inherited Risk of coronary atherosclerosis (SIRCA) ya que contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio a nivel del endotelio.¹¹³ Su elevación se ha relacionado al aumento del IMTc en pacientes DT2 e HTAS.¹⁰⁷ Nuestros resultados mostraron que ambos grupos las concentraciones de resistina fueron de (16.56 vs 16.51) ng/ml pero al comparar ambos grupos no se documentó diferencia, la (NYHA) concentraciones >14.1 ng/ml refiere como grado alto para riesgo cardiovascular; donde ubicamos a ambos grupos.

La IL-6 como la IL-10 no mostraron diferencia entre ambos grupos en forma significativa. Esta discrepancia es atribuible al tiempo de evolución que fue en nuestro estudio mayor de 10 años en ambos grupos, hay estudios que apoyan que el incremento de citoquinas aparecen en la etapa temprana de DT2 (≤ 5 años) en comparación a mayor tiempo de evolución,¹¹⁴ y al hecho de que el grupo II (82.8%) recibían tratamiento antihipertensivo del tipo inhibidores de la angiotensina.¹¹⁵

Otro marcador que ha surgido en la estratificación de riesgo cardiovascular en los pacientes con DT2 con aterosclerosis subclínica es el ultrasonido vascular a través de la medición del grosor intima-media de la carótida (IMTc) o femoral (IMTf).¹¹⁶

El curso de la diabetes podría ser mejor evaluado utilizando marcadores sucedáneos de la enfermedad que por los factores de riesgo. Estos marcadores proporcionarían

mediciones reproducibles, no invasivas y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad.^{117 118}

Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivas) que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrales: 1) la medición del espesor íntima-media carotídeo (IMTc) e identificación de placas ateromatosas.^{119 120} 2) la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial.¹²¹

La diabetes en su curso clínico se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular que incrementan exponencialmente el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) dentro estos factores de riesgo la Hipertensión es una condición médica que coexiste con la DT2 en un 65.6% y en población general en 31.5%.

Ambas enfermedades exhiben un sinergismo en su patogénesis y en el desarrollo acelerado de ECV y enfermedad cerebrovascular (ACV). En este grupo de pacientes también se ha observado mayor descontrol en su dislipidemia.

El IMTc ha demostrado poseer un valor diagnóstico importante en la correlación positiva de entre la DT2 y los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y la prevalencia de aterosclerosis subclínica.

Tiene valor pronóstico como predictor del riesgo en la incidencia de ECV y ACV y ha adquirido un papel importante en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica mediante el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo e hipoglucemiante.¹²² Un punto controvertido en el del ultrasonido vascular son la variedad de protocolos utilizados para su determinación que dificulta la interpretación y comparación de los resultados. En nuestro protocolo se decidió utilizar el IMTc promedio de 3 segmentos de las arterias carótidas que es el más aceptado en la actualidad.¹²³

En el USG vascular se encontró que el IMTc en los pacientes del grupo II fue mayor que el grupo I con diferencia estadística, apoyando que el aumento de un factor de riesgo, como la HTA, existe un aumento en la prevalencia de aterosclerosis subclínica en estos pacientes en un 90% como lo refiere Cantú Brito y Niu Lili.¹²⁴¹²⁵

El metanálisis del estudio muestra una estrecha correlación entre el control metabólico medido a través de las concentraciones de HbA1c y el incremento en el IMTc, que sugiere que la progresión del grosor de la íntima-media se puede limitar en relación a un buen control glucémico y al uso de fármacos que mejoran la resistencia a la insulina con la reducción del IMTc en comparación con otros antidiabéticos.

La metformina, biguanida, y pioglitazona, derivado de tiazolidinedionas, reducen la progresión del grosor carotídeo en comparación con las sulfonilureas.¹²⁶

Cabe mencionar que nuestros parámetros bioquímicos en ambos grupos presentaba un evidente descontrol metabólico de DT2, los resultados arrojan que los pacientes con HTA tiene un mayor RCV aún cuando presentaron cifras más bajas de glucosa, y mayor dislipidemia, este fenómeno puede ser explicado por variables confusoras como fármacos, actividad física y tabaquismo.

XIII. CONCLUSIÓN

En este estudio concluimos un mayor grosor de la intima- media carotídea y formación de placas de ateroma en pacientes diabéticos con hipertensión, asociado a una disminución de adiponectina y descontrol metabólico, como predictor de aterosclerosis.

IMPRIMIR DICTAMEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

"2011, Año del Turismo en México"

17 de mayo del 2011

Ref. 09-B5-61-2800/201100/

00839

Dr. Cruz López Miguel
Unidad de Investigación Médica en Bioquímica Siglo XXI
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Escaneo genómico completo del paciente con diabetes tipo 2 para la búsqueda de nuevos marcadores de asociación con la enfermedad**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2011-785-018.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,
Dr. Fabio Salasánca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

SI/MA/ iah. F-CNIC-2010-72

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

47ª Pista Pliego "B" de la Unidad de Congressos en Cuauhtémoc, s/n Col. Doctores México 06720 56276500 ext. 42110 correo@icic.imss.gob.mx

ANEXO 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Reclutamiento de pacientes						
Aplicación de cuestionarios						
Estudios de laboratorio:						
Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, HbA1c, microalbuminuria						
Estudios de gabinete:						
Ecocardiograma transtorácico						
Doppler carotídeo						
Determinación sérica cuantitativa de Citocinas: IL-6, IL-10, adiponectina, selectina						
Análisis de resultados						
Entrega de resultados a pacientes						
Entrega de tesis UNAM						
Preparación de manuscrito para publicación						

ANEXO 3

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

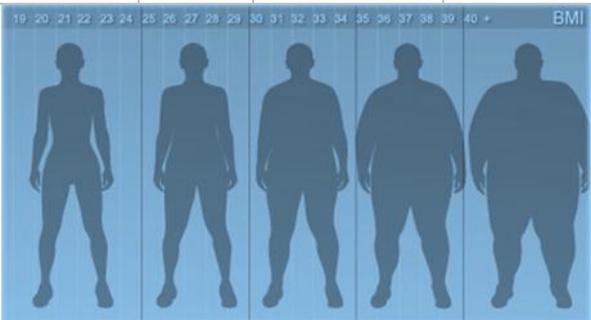
	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Centro Médico Nacional Siglo XXI			
	UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" Unidad de Investigación Médica en Bioquímica			
1. Ficha de Identificación				
Fecha: _____	Folio: _____	UMF: _____	Consultorio: _____	Turno: <input type="checkbox"/> Mat. <input type="checkbox"/> Vesp.
Nombre:				
Sexo: <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino			Cédula:	
Estado civil:			Información de contacto:	
<input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Soltero(a) <input type="checkbox"/> Unión libre <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viudo(a)			Casa: _____ Trabajo: _____ Celular: _____ Correo: _____ Otro: _____	
Lugar de Nacimiento: _____		_____		
Fecha de Nacimiento: _____		_____		
Lugar de Residencia: _____		_____		
Escolaridad:				
<input type="checkbox"/> Primaria	Años: _____	<input type="checkbox"/> Preparatoria	Años: _____	
<input type="checkbox"/> Secundaria	Años: _____	<input type="checkbox"/> Profesional	Años: _____	
<input type="checkbox"/> Técnico	Años: _____	<input type="checkbox"/> Posgrado	Años: _____	
Ocupación: _____			Ingreso mensual:	
			<input type="checkbox"/> < 2000 <input type="checkbox"/> 2000-5000 <input type="checkbox"/> > 5000	
2. Antecedentes personales no patológicos				
Tabaquismo: <input type="checkbox"/> Si		Tiempo: _____ años No. cigarrillos/día: _____		<input type="checkbox"/> No
Alcoholismo: <input type="checkbox"/> Si		Tiempo: _____ años No. de copas/día: _____		<input type="checkbox"/> No
Actividad física: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			Frecuencia: _____ días/semana	
Minutos/sesión: <input type="checkbox"/> 30 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 120			Tipo de actividad física: _____	
Observaciones:				
3. Antecedentes Heredofamiliares				
¿Alguien de su familia presentó un evento cardiovascular?				
Madre:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Hermana:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Padre:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Hermano:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
¿Tiene familiar con Diabetes Tipo 2?				
Madre:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Hermana:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Padre:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Hermano:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
¿Alguno de sus familiares padece o padeció enfermedad renal?				
Madre:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No			
Padre:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No			
Hermanos:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No			
Abuelo Materno:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No			

Abuela Materna:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No
Abuelo Paterno:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No
Abuela Paterna:	<input type="checkbox"/> Si, no especificada <input type="checkbox"/> Si, secundario a diabetes <input type="checkbox"/> No
4. Evolución de la diabetes:	
¿A qué edad se le diagnosticó la diabetes?	____ años de edad
¿A qué edad comenzó con los síntomas?	____ años de edad
¿Qué tratamiento toma para la diabetes?	
Glibenclamida:	<input type="checkbox"/> Si, Dosis: _____ mg/día
Metformina:	<input type="checkbox"/> Si, Dosis: _____ mg/día
Pioglitazona:	<input type="checkbox"/> Si, Dosis: _____ mg/día
Rosiglitazona:	<input type="checkbox"/> Si, Dosis: _____ mg/día
Insulina:	<input type="checkbox"/> Si, Dosis: _____ UI/día
	Duración: _____ meses <input type="checkbox"/> No
	Duración: _____ meses <input type="checkbox"/> No
	Duración: _____ meses <input type="checkbox"/> No
	Duración: _____ meses <input type="checkbox"/> No
	Duración: _____ meses <input type="checkbox"/> No
Si se aplica insulina, especifique tipo(s): _____	
Otro(s) tratamiento(s):	
¿Le han diagnosticado Hiperuricemia ?	
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
¿Toma tratamiento?	
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____ <input type="checkbox"/> No	
¿Le han diagnosticado Hipercolesterolemia ?	
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
¿Toma tratamiento?	
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____ <input type="checkbox"/> No	
¿Le han diagnosticado Hipertrigliceridemia ?	
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
¿Toma tratamiento?	
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____ <input type="checkbox"/> No	
¿Le han diagnosticado Hipertensión Arterial ?	
<input type="checkbox"/> Si, tiempo de evolución: ____ años <input type="checkbox"/> No	
¿Toma tratamiento?	
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____ <input type="checkbox"/> No	
¿Presenta alguna complicación de la Diabetes ?	
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____ <input type="checkbox"/> No	
Observaciones:	

5. Antecedentes personales patológicos						
Cardiovasculares:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Cerebrovasculares:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Quirúrgicos:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Infecciosos:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Neoplasias:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Enfermedades autoinmunes:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Otros:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
Hospitalizaciones en el último año:						
<input type="checkbox"/> Si, Especifique: _____			<input type="checkbox"/> No			
6. Exploración física						
TA Sistólica:	_____mm Hg	Peso:	_____Kg	Cintura:	_____cm	Temp. ____° C
TA Diastólica:	_____mm Hg	Talla:	_____m	Cadera:	_____cm	
7. Cálculos antropométricos						
IMC:	_____Kg/m ²	Índice Cintura/Cadera:	_____cm			

ANEXO 4

REPORTE DE RESULTADOS DE LABORATORIO

		INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Especialidades Unidad de Investigación Médica en Bioquímica				
		Paciente:		Folio:		
Sexo:		Fecha de cita:				
Edad:		Expediente:				
Servicio:		NSS:				
Diagnóstico:		Consultorio:		Turno:		
ANTROPOMETRÍA						
			De acuerdo a su IMC usted se encuentra:			
Estatura:		m	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad severa
Peso:		kg				
Cintura:		cm				
Cadera:		cm				
Presión Arterial:		mmHg				
IMC (BMI):		Kg/m²				
RESULTADOS DE LABORATORIO						
Estudio	Resultado	Unidades	Referencia			
Glucosa		mg/dL	70 – 100			
Urea		mg/dL	15 – 40			
Creatinina		mg/dL	0.6 – 1.3			
Colesterol Total		mg/dL	< 200			
Colesterol HDL		mg/dL	Mujer > 50, Hombre > 40			
Colesterol LDL		mg/dL	< 100			
Triglicéridos		mg/dL	< 150			
HbA _{1c}		%	< 7.0			
Albúmina en orina		mg/dL	Normal < 30 mg/dL, Microalbuminuria 30 – 299 mg/Dl Macroalbuminuria > 300 mg/dL			
Resultados validados por:						
TFG	000.00	ml/min/1.73m ²	Estadio	Daño Renal*	TFGe (ml/min/1.73m²)	
			1	Normal o alta	>90	
			2	Disminución leve	60 – 89	
			3	Moderada	30 – 59	
			4	Grave	15 – 29	
			5	Falla Renal	< 15	
RIESGO CARDIOVASCULAR:	00.0	%	*Clasificación de la ERC (KDOQI)			

ANEXO 5

REPORTE DE ULTRASONIDO DE DOPPLER CAROTÍDEO

		INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Cardiología División de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento			
		Nombre:		Género:	
Edad:	Folio:	Cédula:			
Enviado: Hosp. Especialidades CMNS XXI		Fecha:	Hora:		
Estudio: ultrasonido doppler carotídeo					
Arteria carótida derecha			Arteria carótida izquierda		
IMTc Común	Anterior:	mm	IMTc Común	Anterior:	mm
	Posterior:	mm		Posterior:	mm
IMTc Bulbo		mm	IMTc Bulbo		mm
IMTc Interna	Posterior:	mm	IMTc Interna	Posterior:	mm
Velocidad			Velocidad		
Sistólica:		cm/segundo	Sistólica:		cm/segundo
Diastólica:		cm/segundo	Diastólica:		cm/segundo
Diámetro			Diámetro		
Sistólico:		mm	Sistólico:		mm
Diastólico:		mm	Diastólico:		mm
Diagnóstico:					
Observaciones:					



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Unidad de Investigación Médica en Bioquímica

Carta de Consentimiento Informado modificado del Protocolo Original

1. Nombre del estudio: Escaneo genómico completo del paciente con diabetes tipo 2 para la búsqueda de nuevos marcadores de asociación con la enfermedad.

Este proyecto fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación del IMSS con el número R-2011-785-018.

2. Propósito del estudio.

Lo(a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Siglo XXI. El estudio tiene como propósito conocer la composición genética (herencia genética de sus padres) de la población que vive en la Ciudad de México y la búsqueda de secciones de material genético, asociadas a la diabetes tipo 2, para identificar las posibles regiones de susceptibilidad a padecer la enfermedad. Esta condición de susceptibilidad genética se ha puesto de manifiesto por los estilos de vida actual: mala alimentación (consumo excesivo de grasa y azúcares) y la falta de actividad física, que contribuyen al desarrollo de obesidad, hipertensión y la aparición cada vez más temprana de la diabetes. Ante esta situación que estamos enfrentando de México, es prioritario conocer más sobre estos genes cuya relación con la diabetes está descrita en el estudio.

Para la realización del estudio estamos invitando a que participen individuos con y sin diabetes, por lo que pensamos que usted pudiera ser un buen candidato. Al igual que usted, más de 3000 pacientes con diabetes tipo 2 que son atendidos en las clínicas del IMSS y 2300 donadores de sangre, serán invitados a participar en el estudio.

En el entendido que su participación es completamente voluntaria, le pedimos que por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si quiere o no participar.

3. Procedimientos.

Si usted acepta participar en el estudio, deberá presentarse en el laboratorio de la Unidad de Investigación en Bioquímica, en ayuno de 12 horas, para la toma de la muestra de sangre de 20 mL (el equivalente a dos cucharadas) para los estudios bioquímicos que incluyen: determinación de glucosa (azúcar) y lípidos (grasas) y la obtención del DNA para los estudios genéticos (marcadores de herencia presentes en los humanos) y así conocer los potenciales riesgos a padecer enfermedades como la diabetes tipo 2. Además, incluiremos otras valoraciones clínicas como el peso y la talla, la presión arterial, cuestionarios generales (lugar donde vive, escolaridad, ingreso mensual) y antecedentes heredo-familiares de enfermedades. Algunas de las preguntas pudieran ser incómodas de contestar, usted está en todo su derecho de no responder. Posteriormente, se le realizará un ultrasonido no invasivo de cuello en el que se valorará ambas arterias carótidas. Todo el procedimiento nos llevará aproximadamente 40 a 60 minutos.

A cada participante se le asignará un número para identificar sus datos.

9. Garantía de atención médica en caso necesario

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse a su clínica de adscripción y/o

México D.F. a _____

Posterior al análisis de los resultados, nos comprometemos a entregarle una evaluación médica en un periodo de ocho días hábiles después de la toma de la muestra sanguínea.

Queremos aclararle que su muestra será cuidadosamente resguardada en el Laboratorio de la Unidad de Investigación en Bioquímica y la identidad de cada participante estará protegida usando un código numérico en lugar de su nombre. Nunca manejaremos nombres o proporcionaremos los datos a ninguno de los colaboradores del estudio.

Esta información solamente será conocida en nuestra Unidad de Investigación por el responsable del proyecto.

4. Riesgos y molestias.

El protocolo de investigación no representa ningún riesgo para la salud de los participantes, quizás un riesgo mínimo en la toma de muestras sanguíneas. Entre las posibles molestias están el dolor o la posibilidad de la formación de un hematoma (moretón) en el sitio de la punción. Si usted llegara a sufrir alguna complicación, el Dr. Jesús Peralta Romero podrá atenderlo o aclarar sus dudas.

5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

No recibirá ningún pago por su participación en este estudio, tampoco representa un gasto para usted. Al aceptar participar, tendrá una evaluación médica completa y estudios de laboratorio completos para conocer sus niveles de glucosa (azúcar) y lípidos (grasas) en la sangre. Si los resultados son anormales, usted recibirá una carta con el consejo médico para que lo atiendan en su clínica correspondiente. Los resultados del estudio genético, contribuirán al avance en el conocimiento de cómo nuestros genes (herencia) nos dan susceptibilidad al desarrollo de la diabetes tipo 2.

6. Resultados.

- a) Evaluación clínica completa realizada por médicos especialistas (nefrólogos, neurólogos y médico internista).
- b) Resultados de laboratorio clínico impresos.
- c) Explicación de los resultados y asesoría médica.
- d) Carta con el consejo médico para su clínica correspondiente.

7. Participación o retiro del estudio.

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS. La decisión que tome no afectará su derecho a obtener los servicios de salud que recibe en nuestra Institución.

8. Privacidad y Confidencialidad.

La información que nos proporcione (nombre, teléfono(s) y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que las respuestas a los cuestionarios y las pruebas clínicas. El equipo de investigadores sabrá que usted está participando en este estudio y nadie más tendrá acceso a la información proporcionada. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad.

12. Declaración de consentimiento informado.

Declaro que se me han informado los posibles riesgos si acepto participar, como la formación de un moretón en el sitio de la punción.

También se me ha informado sobre los beneficios tales como la evaluación integral por el médico participante, la entrega de los resultados por escrito y la recomendación médica en

marcar al teléfono 56276900 ext. 21477 de lunes a viernes.

10. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre el estudio de investigación, puede comunicarse de 8:00 a 16:00 horas, de lunes a viernes con el Dr. Miguel Cruz López investigador responsable, al teléfono: 56276900 ext. 21477 o acudiendo directamente a la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica ubicada en el primer piso del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XII del IMSS. Dirección: Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

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

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

caso de observar alguna complicación. Además se me explicó que podré contribuir al estudio genético para el conocimiento sobre la susceptibilidad a padecer diabetes tipo 2 que tenemos los mexicanos. Se me explicó ampliamente que todos mis datos serán manejados de forma anónima y confidencial, también tengo la libertad de abandonar el estudio al momento que lo considere. El investigador principal y el equipo médico, se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y los riesgos y beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi enfermedad.

Además, los investigadores se comprometen al uso no lucrativo y responsable de las alícuotas de DNA (no comercialización, no ruptura del anonimato) por parte de las instancias que participan dentro y fuera del IMSS.

Por favor marque con una X una de las opciones caja que se presenta abajo (únicamente debe indicar la opción que corresponda).

Si autorizo se almacene la alícuota de DNA para estudios futuros que pudieran realizarse dentro de los 10 años siguientes.

No autorizo se almacene la alícuota de DNA para estudios futuros que pudieran realizarse.

Nombre completo del participante

Firma del participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en el estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Fecha

Firma de los testigos.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

REFERENCIAS

-
- ⁱ Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes, nota descriptiva N.312 Octubre 2013. Disponible en http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/.
- ⁱⁱ Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012)
- ³ Tierney L M, McPhee S J, Papadakis M A. Current medical Diagnosis & Treatment. Lange Medical Books/McGraw-Hill. pp. 1203–1215. ISBN 0-07-137688-7.).
- ⁴ Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 380(9859):2224-2260.
- ⁵ Harris M, Zimmet P. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In Alberti K, Zimmet P, Defronzo R, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second Edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd; 1997. p9-23
- ⁶ Standards of Medical Care in Diabetes 2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care* Volume 37, Supplement 1, January 2014.
- ⁷ Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011; 378:31–40.
- ⁸ King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
- ⁹ Guariguata L, Whiting D.R., Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 103, Issue 2, February 2014, Pages 137-149.
- ¹⁰ Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ¹¹ Van de Kaa D J. Europe's second demographic transition. *Population Reference Bureau, Population Bulletin* vol. 42 no. 1 Washington, Reference Bureau, 1987
- ¹² Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ¹³ Arredondo A, et al. Costs, quality of care and financial consequences from diabetes in México: Implications to the Health System and to Patients. *Health Care Collection*, Nova Sci Publishers, 2012.
- ¹⁴ Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52:1-8.
- ¹⁵ Bonora E. Protection of pancreatic beta cells: is its feasible? *Nut Metab Cardiovas Dis* 2008; 18:74-83.
- ¹⁶ Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19:10-16.
- ¹⁷ Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and betacell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:351-366
- ¹⁸ Manoli I, Alesci S, Blackman MR, Su YA, Rennert OM, Chrousos GP. Mitochondria as key components of the stress response. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:190-198
- ¹⁹ Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications?. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 410 - 415.
- ²⁰ Burguete-Garcia AI, Cruz M, Madrid-Marina V, Lopez-Ridaura R, et al. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study. *Metabolism* 2010, 59:38-45.
- ²¹ Unger RH. Reinventing type 2 diabetes. Pathogenesis, treatment and prevention. *JAMA*. 2008; 299:1185-1187.
- ²² Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008; 34:S43-S48.
- ²³ Chakravarthy MV, Semenkovich CF. the ABCs of beta-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2007; 13:241-242.

- ²⁴ Rabinowitz D and Zierler K. Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J Clin Invest.* Dec 1962; 41(12): 2173–2181.
- ²⁵ Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014:943162.
- ²⁶ Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5:120-144.
- ²⁷ Gabbay K. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973; 288: 831-6.
- ²⁸ Hamada Y, Odagaki Y, Sakakibara F, Naruse K, Koh N, Hotta N. Effects of an aldose reductase inhibitor on erythrocyte fructose 3-phosphate and sorbitol 3-phosphate levels in diabetic patients. *Life Sci* 1995; 57: 23-9.
- ²⁹ McPherson J, Shilton B, Walton D. Role of fructose in glycation and cross-linking of proteins. *Biochemistry* 1988; 27: 1901-7.
- ³⁰ Ziyadeh F. Mediators of hyperglycemia and the pathogenesis of matrix accumulation in diabetic renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 292-302.)
- ³¹ Ward J. Biochemical and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Invest Med* 1995; 18: 267-74.
- ³² Monnier V. MaillardnT. Reaction theory of aging. In: Baynes JW, Monnier VM, ed. *Proceedings of the NIH Conference on the Maillard Reaction in Aging, Diabetes and Nutrition.* New York: Liss, 1989: 1-22.
- ³³ Stevens VJ, Vlassara H, Abati A, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1977; 252: 2988-3002. Armbruster DA. 1987
- ³⁴ The ACCORD Study Group *N Engl J Med* 2011; 364:818-828
- ³⁵ The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653)
- ³⁶ United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ.* Jan 14, 1995; 310(6972): 83–88.
- ³⁷ Takagi Y, Kashiwagi A, Tanaka Y, Asahina T, Kikkawa RYS. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation product. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 87-91.
- ³⁸ Saxena M, Srivastava N, Banerjee M. Association of IL-6, TNF- α and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Molecular Biology Reports*, November 2013, Volume 40, Issue 11, pp 6271-6279.
- ³⁹ Shukaili AA, Ghafri SA, Marhoobi SA, et al. Analysis of Inflammatory Mediators in Type 2 Diabetes Patients. *International Journal of Endocrinology* Volume 2013, Article ID 976810.
- ⁴⁰ Archanna, et al. Role of inflammation in development of diabetic complications and commonly used inflammatory markers with respect to diabetic complications. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2013, Vol 5, Suppl 2, 1-5.
- ⁴¹ Chain S, Luciardi HL, Felma G, Valverde A. El espesor íntima-media carotideo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *rev fed arg cardiol.* 2005; 34:392-402.
- ⁴² Sandoo A, Veldhuijzen Jet J.C.S, D Kitas G. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2010, 4, 302-312.
- ⁴³ Castellon X1, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clin Interv Aging.* 2013; 8:573-80.
- ⁴⁴ John E. Deanfield, Julian P. Halcox and Ton J. Rabelink. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation.* 2007; 115:1285-1295.
- ⁴⁵ Fuster, V., et al., The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*, 1992. 326(4): p. 242-50.
- ⁴⁶ Widlansky M.E., Gokce N., Kearney J.F.Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1149-1160
- ⁴⁷ Verna S. Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105:546-549.
- ⁴⁸ Griending K.K., Fitz Gerald G.A. Oxidative Stress and Cardiovascular Injury. Part II: animal and Human Studies. *Circulation.* 2003; 108:2034-2040.
- ⁴⁹ Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 41 Suppl 1:25-30.

- ⁵⁰ Strutt DJ, Weber U, Mlodzik M (1997). "The role of RhoA in tissue polarity and Frizzled signalling". *Nature* 387 (6630): 292–5.
- ⁵¹ Stamler J., Daviglius ML., Garside BD., et al: Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284:311- 316.
- ⁵² Libby P, et al. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
- ⁵³ Libby P, Ridker PM., Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1140.
- ⁵⁴ Ross, R., The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*, 1986. 314(8): p. 488-500.
- ⁵⁵ Caligiuri G, et al., Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest*, 2002. 109(6): p. 745-53.
- ⁵⁶ Strutt DJ, Weber U, Mlodzik M (1997). "The role of RhoA in tissue polarity and Frizzled signalling". *Nature* 387 (6630): 292–5.
- ⁵⁷ Rahaman A., True AL., Anwar KN, et al. Gαq and Gβγ regulate PAR-1 signaling of thrombin-induced NF-κB activation and ICAM-1 transcription in endothelial cells. *Circ. Res.* 2002; 91:398-405.
- ⁵⁸ McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009 Apr; 20(2):125-35. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.11.003. Epub 2008 Nov 28.
- ⁵⁹ McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009 Apr; 20(2):125-35. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.11.003. Epub 2008 Nov 28.
- ⁶⁰ Oufella H1, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May; 31(5):969-79.
- ⁶¹ Zhang H, Mo X, Hao Y and Gu D. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Medical Genetics* 2012.
- ⁶² Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes.. *J Biol Chem* 1995; 270 (45): 26746-9.
- ⁶³ Palomer X, Pérez, A. & Blanco-Vaca, F. 2005. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*, 124, 388-95.
- ⁶⁴ Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K. & Tobe K. 2006 Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 116, 1784-92.
- ⁶⁵ Zhou L, Deepa SS, Etzler J.C, Ryu J, Mao X, Fang Q, et al. 2009. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca2+/Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J Biol Chem*, 284, 22426-35.
- ⁶⁶ Buechler C, Wanninger J & Neumeier M. 2011. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol*, 17, 2801-11.
- ⁶⁷ Aprahamian T. R. & Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. *Int J Inflam*, 2011.
- ⁶⁸ Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol.* 1990; 8: 253-78.
- ⁶⁹ Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke.* 2004; 35 (3): 677-81.
- ⁷⁰ Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41 (2): 176-81
- ⁷¹ Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557:87–101
- ⁷² Blankerberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation.* 2003; 108:2453–9).
- ⁷³ Girndt M, Köhler H. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1976–9
- ⁷⁴ Girndt M, Köhler H. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1976–9
- ⁷⁵ Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:44–9.
- ⁷⁶ Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: introduction and cytokines. *Circulation.* 2006;113:e72–5
- ⁷⁷ Gunnnett CA, Heistad DD, Berg DJ, Faraci FM. IL-10 deficiency increases superoxide and endothelial dysfunction during inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279: H1555–62

- ⁷⁸ Mostafa Mtairag E, Chollet–Martin S, Oudghiri M, Laquay N, Jacob MP, Michel JB, et al. Effects of interleukin–10 on monocyte/endothelial cell adhesion and MMP–9/TIMP–1 secretion. *Cardiovasc Res*. 2001; 49:882–90.
- ⁷⁹ Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL–10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP–1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. 1995; 96:2304–10
- ⁸⁰ Santana Porbén S. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del síndrome metabólico. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20(2):304-317
- ⁸¹ Ouchi N, Parker J, Lugus J, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 11, 85-97 (February 2011)
- ⁸² Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R (November 2002). Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes. Res.* 10 (11): pp. 1095–103
- ⁸³ Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ (September 2005). Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 334 (4): pp. 1092–101)
- ⁸⁴ Barnes KM, Miner J L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Diabetes Metab J* 2013;37:404-414
- ⁸⁵ Sánchez Muñoz F et al. Tejido adiposo como órgano endocrino. Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina Cátedra de Bioquímica. 2008. 1-9. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/adipocrino.pdf>
- ⁸⁶ Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA (August 2003). «Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction». *Circulation* 108 (6): pp. 736–40.
- ⁸⁷ Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL (October 2002). «Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro». *FEBS Lett.* 530 (1-3): pp. 158–62
- ⁸⁸ Wellen KE, Hotamisligil GS (May 2005). «Inflammation, stress, and diabetes». *J. Clin. Invest.* 115 (5): pp. 1111–9.
- ⁸⁹ Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM et al. (April 2004). Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316 (3): pp. 924–9.
- ⁹⁰ Yokota T, Oritani K et al. (September 2000). Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages». *Blood* 96 (5): pp. 1723–32
- ⁹¹ Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, Lönnqvist F, Lindholm B, Nordfors L, Alvestrand A, Stenvinkel P (February 2006). «Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerularfiltration rate and inflammation, but not with insulin resistance». *Kidney Int.* 69 (3): pp. 596–604.
- ⁹² El Assar M, Ruiz de Ana JC, et al. Preserved endothelial function in human obesity in the absence of insulin resistance. *Journal of Translational Medicine* 2013, 11:263.
- ⁹³ Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, et al. association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. 1987-1993. *Am J Epidemiol.*1997;146; 483-94.
- ⁹⁴ Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness; a system review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115:459-67.
- ⁹⁵ Ooi E, Barrett O, Chan D, Watts G. (2008) Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci* 114:611-624.
- ⁹⁶ Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
- ⁹⁷ Terminology and Diagnostic Criteria Committee, Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Subcommittee for Preparing Guidelines for Ultrasound Diagnosis of Carotid Artery. Standard method for ultrasound evaluation of carotid artery lesions. *Jpn J Med Ultrasonics* 2009; 36: 501–518
- ⁹⁸ Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80
- ⁹⁹ Ortiz Dominguez ME, Garrido Latorre F, Orozco R, Pineda Perez D, Rodriguez Salgado M. Sistema de protección social en salud y calidad de la atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus en centros de salud. *Salud publica de México.* Vol 53. Suplemento 4 de 2011.

-
- ¹⁰⁰ Vinocour Fornieri M V, Tostós Guzman JE: Diabetes Mellitus una enfermedad cardiovascular. Rev. Costarric. Cardiol vol.4. n.1 San José Apr. 2002.
- ¹⁰¹ Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. Cad Aten Primaria 2002; 9: 148–150.
- ¹⁰² Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D y col: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837–1847
- ¹⁰³ Fletcher GF, Balady G, Blair SN y col: Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by The Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 1996; 94: 857–862
- ¹⁰⁴ Hopkins PN, Williams RR: A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis 1981; 40: 152
- ¹⁰⁵ Spranger J, Kroke A, Möhlig et al.(2013) Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Diabetes, Vol. 52. 812-817.
- ¹⁰⁶ Saxena M, Agrawal CG, Banerjee M. (2012). An interleukin-10 A-592C gene polymorphism associated with type 2 diabetes: a North Indian study. Biochem Genet. 50: 549-559.
- ¹⁰⁷ Rubio Guerra AF, Cabrera Miranda LJ, Vargas Robles H, Maceda Serrano A, Lozano Nuevo JJ, Escalante Acosta BA. Correlation between levels of circulating adipokines and adiponectin/resistin index with carotid intima-media thickness in hipertensive type 2 diabetic patients. Cardiology 2013; 125:150-153.
- ¹⁰⁸ González-Juanatey JR, Lago Paz F, Eiras S, Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. Rev. Esp Cardiol. 2009; 62(supl 2):9-16.
- ¹⁰⁹ Carolina S. V. Oliveira, Fernando M. A. Giuffrida, Felipe Crispim, Pedro Saddi-Rosa1, André Fernandes Reis. ADIPOQ and adiponectin: the common ground of hyperglycemia and coronary artery disease? Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55/7
- ¹¹⁰ Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. International Journal of Inflammation. Volume 2011 (2011), Article ID 376909, 8 pages.
- ¹¹¹ Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature vol.444. 14 December 2006.
- ¹¹² Dullaart RPF, De Vries R, Van Tol A, Sluiter WJ. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender. European Journal Endocrinology (2007) 156; 387-394.
- ¹¹³ Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation. 2005 Feb 22; 111(7):932-9. Epub 2005 Feb 14.
- ¹¹⁴ Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S et al. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients. International Journal of Endocrinology volume 2013. Article ID 976810, 7 pages.
- ¹¹⁵ Savoia C and Schiffrin E.L, reduction for C-reactive protein and the use of anti-hypertensives. Vascular health and risk management. (2007) Vol 3 no. 6. Pp. 975-983.
- ¹¹⁶ Gómez Marcos MA, Recio Rodriguez JI, et al. Grosor intima-media carotideo en diabéticos e hipertensos. Rev. Esp. Cardiol. 2011; 64(7):622-625.
- ¹¹⁷ Barth JD: An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. Am J Cardiol 2002; 89 (Suppl): 32B–39B.
- ¹¹⁸ Barth JD: Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 2001; 87(Suppl): 8A–14^a.
- ¹¹⁹ Groot E, Hovingh GK, Wiegman A y col: Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Circulation 2004; 109 (Suppl III): III-33–III-38.
- ¹²⁰ Mancini J, M Dahlof B, Diez J: Surrogate markers for cardiovascular structural markers. Circulation 2004; 109 (Suppl IV): IV-22–IV-30.
- ¹²¹ Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 168-175.
- ¹²² Bots ML, Evans G, Riley W y col: Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. Stroke 2003; 34: 2985-2994.
- ¹²³ Panayiotou AG, Griffin M, Kouis P, Tyllis T, Georgiou N, Bond D. Association between presence of the metabolic syndrome and its components with carotid intima-media thickness and carotid and femoral

plaque area: a population study. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013, 5:44 disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/5/1/44>

¹²⁴ Cantú-Brito C, Rodríguez Saldaña J et al. Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis carotídea detectada por ultrasonografía. *Salud pública de México*/vol.41. no. 6. Noviembre-Diciembre de 1999.

¹²⁵ Niu L, Zhang Y, Qian M, Meng L et al. Impact of multiple cardiovascular risk factor son carotid intima-media thickness and elasticity. July 2013 vol. 8. Issue /e67809.

¹²⁶ Katakami N, Kaneto H, Shimomura L. Carotid ultrasonography: a potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients. *J. Diabetes Invest* vol 5. No. 1 January 2014.