



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 47
LEON, GUANAJUATO**

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE MARCADORES DE
INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
CON Y SIN ADECUADO CONTROL METABÓLICO**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

DRA. ANDREA JUAREZ SANCHEZ



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.


**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE MARCADORES DE
INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO
2 CON Y SIN ADECUADO CONTROL METABÓLICO**

TÉSIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

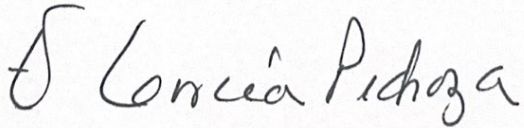
PRESENTA:

DRA. ANDREA JUÁREZ SÁNCHEZ


AUTORIZACIONES



DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GÓMEZ CLAVELINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M



DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M



DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE MARCADORES DE
INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO
2 CON Y SIN ADECUADO CONTROL METABÓLICO**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DRA ANDREA JUÁREZ SÁNCHEZ

AUTORIZACIONES:

DRA. MAYRA TANIVET LÓPEZ CABRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
LA UNIDAD MEDICA FAMILIAR No 47
LEÓN, GUANAJUATO

DR. MARCO AURELIO VENCES AVILES
ASESOR METODOLÓGICO.
MÉDICO PATÓLOGO CLÍNICO, ADCRITO A BANCO DE SANGRE
UMAE BAJÍO LEÓN, GTO.
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

DRA. LUCÍA GAMA VALDEZ
ASESOR DE TEMA
MÉDICO FAMILIAR ADSCRITO A LA UMF No.47, LEÓN, GTO.
MAESTRÍA EN TERAPIA FAMILIAR SISTÉMICA.

DR. RAÚL HERNÁNDEZ ORDÓÑEZ
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 47
León, Gto.
COORD. CLÍNICA DE EDUC. INVEST.
EN SALUD

LEON, GUANAJUATO

JUNIO 2012

Resumen

Juárez-Sánchez Andrea¹, Vences-Avilés Marco Aurelio², Gama-Valdez Lucía.¹

¹UMF No. 47 Instituto Mexicano del Seguro Social. ²UMAE Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Gto.

“Comparación de los niveles de marcadores de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin adecuado control metabólico”.

Antecedentes. El control glicémico puede modular benéficamente la inflamación subclínica en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento.

Objetivo. Comparar los marcadores de inflamación sistémica, Leucocitos en sangre periférica y proteína C reactiva de alta sensibilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se encuentran bajo tratamiento, con y sin adecuado control glicémico.

Material y métodos. Estudio observacional, transversal, prospectivo, comparativo en la Unidad de Medicina Familiar no. 47, IMSS, León, Guanajuato de mayo-julio 2011. Se estudiaron 73 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina o metformina, de 40 a 69 años de edad, sin uso de antiinflamatorios y procesos infecciosos agudos. Se formaron dos grupos: grupo A: diabetes mellitus tipo 2 con adecuado control metabólico y grupo B: diabetes mellitus tipo 2 con inadecuado control metabólico, bajo los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. En ambos grupos se midieron leucocitos en sangre periférica y proteína C reactiva de alta sensibilidad y se compararon mediante t de Student para grupos independientes. Se analizó la relación de niveles de leucocitos en sangre periférica y proteína C reactiva de alta sensibilidad con niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) mediante correlación de Pearson. **Resultados.** 25 pacientes fueron del grupo A y 48 del grupo B. Los niveles promedio de glucosa sérica fueron: 92 vs 140 mg/dL (p= 0.001) y de HbA_{1c}: 6.2 vs 9.9% (p= 0.001). La comparación de leucocitos en sangre periférica y proteína C reactiva de alta sensibilidad fueron: 4980 vs 6490/mm³ y 0.390 vs 0.510. Se observó una correlación significativa para glucosa de ayuno vs proteína C reactiva de alta sensibilidad (r= 0.27, p= 0.03) y para HbA_{1c} vs proteína C reactiva de alta sensibilidad (r= 0.48, p<0.0001). La correlación de los niveles glucosa de ayuno vs leucocitos fue de 0.12 (p= 0.12) y HbA_{1c} vs leucocitos fue de 0.30 (p= 0.02).

Conclusiones. Los pacientes con descontrol glicémico tienen niveles más elevados de leucocitos en sangre periférica. Los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad son más altos en pacientes con descontrol metabólico pero no alcanzan significancia estadística. Los leucocitos en sangre periférica también se correlacionan positivamente con niveles de HbA_{1c}.

Palabras claves: Marcadores de inflamación subclínica en diabetes, diabetes mellitus e inflamación subclínica, indicadores de inflamación subclínica, proteína C reactiva y diabetes mellitus

Abstract.

Juárez-Sánchez Andrea¹, Vences-Avilés Marco Aurelio², Gama-Valdez Lucia¹.

1 UMF No. 47 Instituto Mexicano del Seguro Social. 2 UMAE Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Gto.

Comparison of inflammation marker levels in patients with type 2 diabetes mellitus with and without adequate metabolic control.

Background. Glycemic control can be beneficial to modulate subclinical inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) under treatment.

Objective. To compare systemic inflammation markers, peripheral blood leukocytes (LSP) and high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing treatment and classified as group A: type 2 diabetes mellitus with adequate metabolic control and group B: type 2 diabetes mellitus with inadequate metabolic control.

Materials and Methods. Observational, transversal, prospective, comparative study performed at the Familial Medicine Unit No. 47, IMSS, León, Guanajuato during may - july 2011. Study comprised 73 patients with type 2 diabetes mellitus under insulin or metformin treatment, age range from 40 to 69 years, without use of anti-inflammatory drugs and acute infectious processes. Two groups were formed: A group: type 2 diabetes mellitus with adequate metabolic control and group B: type 2 diabetes mellitus with inadequate metabolic control considering the criteria from the American Diabetes Association. In both groups peripheral blood leukocytes and high-sensitivity C-reactive protein were measured and compared using a t-student test for independent groups.

The relationship between peripheral blood leukocytes and high-sensitivity C-reactive protein levels with glucose and HbA1C levels was analyzed using Pearson's correlation. **Results.** 25 patients from group A and 48 from group B. Average levels of serum glucose were of 92 vs 140 mg/dL ($p=0.001$) and HbA1c 6.2 vs 9.9% ($p=0.001$). Comparison of peripheral blood leukocytes and high-sensitivity C-reactive protein between A and B groups were 4980 vs 6490/mm³ and 0.390 vs 0.510. A significant correlation for fasting glucose levels vs high-sensitivity C-reactive protein ($r=0.27$, $p=0.03$) and for HbA1C vs high-sensitivity C-reactive protein ($r=0.48$, $p<0.0001$). The correlation between fasting glucose vs peripheral blood leukocytes was 0.12 ($p=0.12$) and HbA1C vs peripheral blood leukocytes 0.30 ($p=0.02$).

Conclusions: Patients without glycemic control have higher peripheral blood leukocytes levels. high-sensitivity C-reactive protein levels are higher in patients with inadequate metabolic control but weren't statistically significant. Peripheral blood leukocytes are positively correlated with HbA1C.

Key words: Marker of subclinical inflammation in type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus and subclinical inflammation. Marker of subclinical inflammation. High-sensitivity C-reactive protein and type 2 diabetes mellitus.

ÍNDICE	PAG.
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. Antecedentes	1
Capítulo 1	1
Diabetes Mellitus tipo 2, epidemiología	1
Clasificación de acuerdo a la Asociación Americana de la Diabetes	2
Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus 2	3
Metas internacionales de prevención y control	4
Capítulo 2	7
Diabetes Mellitus tipo 2 y complicaciones	7
Capítulo 3	9
Diabetes Mellitus tipo 2 e indicadores de inflamación subclínica	9
1.2 Planteamiento del problema	13
1.3. Justificación	14
1.4. Hipótesis de trabajo	16
1.5 Objetivos	17
1.5.1 Objetivo general	17
1.5.2 Objetivos específicos	17
2. MATERIAL Y METODOS	18
2.1. Tipo de estudio	18
2.2. Diseño de la investigación	18
2.3 Población, lugar y tiempo	19
2.4 Muestra	19
2.4.1 Tipo de muestreo	19
2.4.2 Tamaño de la muestra	19
2.5 Criterios de inclusión, criterios de no inclusión, criterios de eliminación ...	20
2.6 Variables	21
2.6.1 Definición conceptual	21
2.6.2 Operacionalización de variables	22
2.7 Diseño estadístico	23
2.8 Instrumentos de recolección de datos	24
2.9. Método de recolección de datos o procedimiento metodológico	25
Bookmark not defined.	
2.10 Procedimiento estadístico	28

2.10.1 Plan de codificación de datos.....	29
2.10.2 Diseño y construcción de base de datos	29
2.10.3 Análisis estadístico.....	29
2.11 Cronograma.....	<u>31</u>
2.12 Recursos.....	<u>32</u>
2.12.1 Humanos.....	<u>32</u>
2.12.2 Materiales.....	<u>32</u>
2.12.3 Físicos.....	<u>33</u>
2.12.4 Financiamiento del estudio.....	<u>33</u>
2.13 Consideraciones éticas.....	<u>34</u>
3. RESULTADOS	<u>42</u>
4. DISCUSIÓN	<u>43</u>
5. CONCLUSIONES.....	<u>47</u>
6. BIBLIOGRAFÍA	48
7. ANEXOS	<u>53</u>

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

Capítulo 1

Diabetes Mellitus tipo 2, epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 57 millones de personas murieron en el 2002 en todo el mundo; 998 000 de ellas murió de diabetes ⁽¹⁾. Esta enfermedad ocupa la 12ª causa de mortalidad, con 1.9% de las muertes y se espera que ocupe la séptima causa en el mundo para el año 2030, representando el 3.3% de las muertes ⁽²⁾. La Federación Internacional de Diabetes ha estimado que el número de individuos con diabetes en el mundo se podría incrementar de 284.6 millones en 2010 a 438.4 millones en 2030 ⁽³⁾.

En México la diabetes es la principal causa de mortalidad ⁽⁴⁾, la tasa de mortalidad aumentó de 77,9 a 89,2 por 100 000 habitantes en el período 2000–2007 y fue más alta en las mujeres que en los hombres ⁽⁵⁾. Este incremento en la mortalidad podría estar relacionado a la transición epidemiológica en México ^(6,7). Con base en el perfil actual de pacientes mexicanos con diabetes, el incremento de las complicaciones relacionadas con la enfermedad podría ser mayor en las próximas dos décadas ⁽⁸⁾.

Los cambios en el comportamiento humano y el estilo de vida en el último siglo ha provocado un incremento en la incidencia mundial de la DM tipo 2.

La DM tipo 2 es una de las patologías de mayor impacto dentro del mundo de la medicina, esta enfermedad ha sido el punto de encuentro entre varias

especialidades que han tenido que comunicarse para poder tratarla en forma integral.

En México, la prevalencia nacional de la DM tipo 2 en adultos mayores de 20 años y más edad fue del 9.5%; la prevalencia ha aumentado en relación directa con la edad y se ha reportado como primera causa de muerte con una tasa del 14.0 por 100 000 habitantes ⁽⁹⁾.

La Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes, define a la diabetes como una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas ⁽¹⁰⁾.

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) en 1997, propuso una clasificación de diabetes que esta vigente en el año 2012, en la cual se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de individuos que tiene glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes y también tiene mayor riesgo cardiovascular ⁽¹¹⁾.

Clasificación de acuerdo a la Asociación Americana de la Diabetes

- 1.- Diabetes mellitus tipo I (resultado de la destrucción de las células Beta, usualmente por al deficiencia absoluta de insulina).
- 2.- Diabetes Mellitus tipo 2 (resultado de un defecto progresivo de secreción de insulina sobre el fondo de la resistencia a la insulina).

3.-Otros tipos específicos de diabetes, debido a otras causas como defectos genéticos en la función de las células Beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas (fibrosis cística) y drogas o inducidas químicamente (como en el tratamiento de VIH/SIDA o después de un trasplante de órgano).

4.- Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada durante el embarazo).

Los niveles elevados en la producción de glucosa hepática basal en presencia de hiperinsulinemia es la causa primaria de hiperglucemia.

La hiperglucemia crónica es acompañada de daño: disfunción e insuficiencia de diversos órganos en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (12).

Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus 2

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana de la Diabetes Mellitus y a la Asociación Americana de Diabetes mencionan que el diagnóstico de DM se establece con los siguientes criterios:

- Presencia de síntomas clásicos de hiperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia) y una glucosa plasmática casual de 200 mg/ dL.
- Glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL en dos ocasiones.
- Glucosa plasmática mayor de 200 mg/dL a las 2 hr después de una carga oral de 75 mg de glucosa.

El IMSS toma en cuenta estos criterios para realizar el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 desde el 2005.

En el año 2009, Expertos del Comité Internacional incluyen representantes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), la Federación Internacional de Diabetes (IDF), recomendaron también el uso de la Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de la diabetes con un umbral de \geq de 6.5% y la ADA adoptó el criterio en el 2010 (10,11).

Hemoglobina glicosilada (HbA1c), es la prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas (10).

La hemoglobina glicosilada refleja el promedio de las determinaciones de glucemia en los últimos 3 meses en una sola medición y tiene un fuerte valor predictivo para complicaciones de la diabetes, la prueba debe realizarse rutinariamente a todos los pacientes con diabetes, en la evaluación inicial y para su control (11).

Metas internacionales de prevención y control

Según los parámetros de la Norma Oficial Mexicana para el tratamiento y control de la diabetes (NOM), se considera que la diabetes mellitus tipo 2 es la forma más común ya que representa una de las primeras causas de consulta en atención primaria y un reto para su tratamiento. Teniendo en cuenta que la NOM es la

máxima autoridad en el manejo integral de esta enfermedad, establece que en el tratamiento y control de la Diabetes Mellitus tipo 2 se deben seguir los siguientes lineamientos:

- Prevención primaria, la cual debe ser dirigida hacia la población general.
- Los factores protectores para la prevención y control de esta enfermedad son: el control de peso, práctica de actividad física adecuada, y una alimentación saludable.
- El tratamiento y control de la Diabetes Mellitus tipo 2 establece que el manejo debe incluir aliviar síntomas, metas de tratamiento, manejo no farmacológico, tratamiento farmacológico, la educación del paciente, el automonitoreo, la prevención y vigilancia de complicaciones.

Estas metas de tratamiento están bien establecidas para lograr niveles normales de glucosa, colesterol total, colesterol LDL, colesterol -HDL triglicéridos, presión arterial, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, y la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).

El manejo no farmacológico incluye plan de alimentación, control de peso y actividad física. Cabe mencionar que en este apartado se incluye educación del paciente y su familia ya que es de importancia extender la educación a los familiares para que apoyen a su paciente pues comparten factores de riesgo ⁽¹⁰⁾.

En nuestro país diversas instituciones como el IMSS, ISSSTE y Secretaria de Salud han reportado un incremento como causa de morbilidad a la DM tipo 2 ⁽⁹⁾.

Oviedo y Col. en el 2003 publicaron una guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la DM2 y en la actualidad este conjunto de parámetros se siguen

considerando vigentes para el control metabólico del paciente con esta patología.

Dichos parámetros se mencionan a continuación ⁽¹²⁾:

- Glucosa plasmática preprandial 80-110
- Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) < de 7 %
- Colesterol menor de 200 mg/ dL.
- Triglicéridos Menor de 150 mg/dL.
- Presión arterial menor de 130/80 mmHg.
- Índice de masa corporal menor de 25.

De acuerdo a la ADA el control glucémico se considera como adecuado con niveles de glucosa de 90-130 mg/dL y HbA1c menor de 7%, control inadecuado glucemia mayor de 130 mg/dL y HbA1c mayor o igual a 7% ⁽¹¹⁾.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social la Diabetes Mellitus tipo 2 fue la responsable de la segunda causa de las consultas en Medicina familiar en el 2003; ocupó el primer lugar como causa de muerte en las mujeres, mientras que los hombres se ubican en el segundo lugar, por lo anterior, las instituciones de salud del país se han dado a la tarea de fortalecer los programas de detección, diagnóstico y manejo farmacológico y no farmacológico de la DM tipo 2, así como la identificación precoz de las complicaciones de esta enfermedad en el primer nivel de atención ⁽¹³⁾.

Capítulo 2

Diabetes Mellitus tipo 2 y complicaciones

Según la Norma Oficial Mexicana, la diabetes no es un factor de riesgo cardiovascular, sino que es un equivalente de enfermedad cardiovascular debido a que el riesgo de sufrir un desenlace cardiovascular es igual al de la cardiopatía isquémica ⁽¹⁰⁾.

Se estima que por cada 1% de incremento en la hemoglobina glicosilada se incrementa el riesgo cardiovascular en un 18%⁽¹³⁾.

La hemoglobina glicosilada tiene un fuerte valor predictivo para complicaciones de la diabetes, la reducción por debajo o alrededor de un 7% ha demostrado que reduce la incidencia de complicaciones microvasculares y neuropatía. Se reporta un menor riesgo de eventos cardiovasculares bajo un control intensivo de la glucemia ^(11,13).

La retinopatía diabética es una microangiopatía que aparece como complicación crónica de la diabetes. Es la primera causa de ceguera prevenible en la población entre los 20 y 69 años de edad. Hasta el 39 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen retinopatía diabética en el momento del diagnóstico.

La duración de la diabetes, la gravedad de la retinopatía y el porcentaje de hemoglobina glicosilada al momento de la concepción son factores de riesgo relevantes. Los pacientes considerados con alto riesgo de desarrollar retinopatía diabética son el mal control metabólico y la antigüedad de la diabetes mayor de 5 años, hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal, obesidad ⁽¹⁴⁾.

La neuropatía diabética es una forma de dolor crónico que afecta a los enfermos con diabetes mellitus y puede manifestarse como mononeuropatía o polineuropatía. Afecta hasta en el 30% de los pacientes con diabetes mellitus. Su prevalencia se incrementa de acuerdo con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, sobre todo a partir de los 10 años de evolución. Los factores de riesgo para la neuropatía diabética son los niveles elevados de hemoglobina glicosilada que reflejan el grado de control de la glucemia a largo plazo; hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia, obesidad, tabaquismo, hipertensión, edad ⁽¹⁵⁾.

La nefropatía diabética es la principal causa de crónica insuficiencia renal en todo el mundo. La diabetes mellitus se ha considerado como factor de riesgo para la enfermedad renal crónica. También es una de las más importantes complicaciones a largo plazo en términos de morbilidad y mortalidad para los pacientes con diabetes. Una interacción de factores hemodinámicos y metabólicos han sido considerados en las lesiones renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ⁽¹⁶⁾.

Existen controversias de los datos sobre si la enfermedad cardiovascular puede ser prevenida con un control intensivo de la glucosa ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Las drogas usadas para el control glicémico, las poblaciones de estudio y la duración del seguimiento varían según lo reportado en un reciente meta análisis

sobre control glicémico, mortalidad, y presentación de enfermedades cardiovasculares ⁽²⁰⁾.

Aunque algunas evidencias indican que el control glicémico para prevención de accidente cerebro vascular puede ser benéfico en el grupo de pacientes más jóvenes con corta duración de diabetes ²¹⁾, también es de interés pensar en blancos terapéuticos alternativos. La inflamación es uno de esos factores de riesgo modificables ⁽²²⁾.

Capítulo 3.

Diabetes Mellitus tipo 2 e indicadores de inflamación subclínica.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda de la familia de las proteínas conocidas como pentraxinas, la cual se produce en el hígado, también puede ser sintetizada por macrófagos. La Interleucina -6 (IL-6) y el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), son citosinas inflamatorias y los principales inductores de la secreción de la PCR en el hígado ⁽²³⁾.

Investigaciones han aportado información sobre la importancia de la diabetes, como iniciador de una lesión inflamatoria en el endotelio vascular, que genera la “disfunción endotelial”.

La proteína C reactiva ultrasensible (PCRas), es un marcador de inflamación y se deposita en los sitios en donde existe un proceso inflamatorio, como en la íntima de las arterias en sitios de aterogénesis ^(23,24).

Actualmente, mediante un método ultrasensible, se pueden detectar niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) requeridos para la predicción del

riesgo cardiovascular. La concentración sérica normal en los adultos sanos, usualmente es inferior a 1 mg/L. Con este método, la Asociación Americana de Cardiología (AHA) recomienda la siguiente interpretación: < 1.0 mg/L riesgo bajo; 1.1 a 3.0 mg/L riesgo moderado; 3.1 a 10.0 mg/L riesgo alto ⁽²⁴⁾.

En un estudio se encontró que los pacientes diabéticos con polineuropatía tenían niveles más altos de proteína C reactiva (PCR), interleucina (IL) -6, y el interferón alfa inducible en comparación con los pacientes sin polineuropatía diabética, mientras que el recuento de leucocitos y niveles de suero amiloide A, IL-18, factor de necrosis tumoral, la adiponectina, y los monocitos no difieren significativamente ⁽²⁵⁾.

Estudios recientes también muestran que los pacientes con DM tipo 2 y nefropatía presentan altos niveles de diversos marcadores de inflamación de fase aguda como proteína C-reativa (PCR), amiloide sérico A, fibrinógeno, y IL-6. Citoquinas promueven inflamación por el incrementando la infiltración y adherencia de leucocitos en los glomérulos y a los túbulos, con incremento en la infiltración de macrófagos. Además muestran que los niveles de hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva de alta sensibilidad e IL-6 disminuyen significativamente en pacientes diabéticos en tratamiento. Se encontró que el porcentaje de HbA1c se correlaciono con la disminución en la PCR as en pacientes diabéticos controlados ⁽¹⁶⁾.

Algunos mecanismos proinflamatorios han sido ligados a los defectos metabólicos centrales de la insuficiencia de la célula beta y resistencia a la insulina ⁽²⁶⁻²⁸⁾ y la

elevación de los marcadores inflamatorios incluyendo proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) e interleucina 6 (IL-6), predicen diabetes tipo 2 entre individuos aparentemente sanos ⁽²⁹⁻³³⁾. Estos marcadores también predicen infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral ⁽³⁴⁻³⁶⁾. Se ha demostrado que una reducción en PCRas se asocia con una marcada mejoría en las complicaciones vasculares ^(37,38) y se ha analizado el tratamiento con dosis bajas de aspirina para prevenir la diabetes sin resultados aun concluyentes ⁽³⁹⁾.

La combinación de hiperglicemia e inflamación se han asociado con progresión de la aterosclerosis carotídea e incremento en el riesgo de nuevos eventos vasculares en diabéticos así como en sujetos no diabéticos ⁽⁴⁰⁾.

Varios autores han empleado biomarcadores de inflamación subclínica y disfunción endotelial para predecir diabetes tipo 2 ⁽⁴¹⁾. Además de los factores de riesgo tradicionales, las determinaciones de E- Selectina, PCR, IL-6 y cuenta de leucocitos incrementan la posibilidad de predicción lo que apoya el importante papel de los mecanismos de inflamación subclínica en la etiopatogénesis de la diabetes tipo 2 ⁽⁴²⁾ y se ha analizado el importante papel de la PCRas como marcador sensible de inflamación subclínica y aterosclerosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico ⁽⁴³⁾.

En un estudio realizado se encontró que después de ajustar las características basales y los tratamientos, el aumento de los niveles de PCRas, incluso >1 mg / L, se asociaron con un riesgo significativamente mayor de muerte cardiovascular ⁽⁴⁴⁾.

Diversos estudios señalan que la mejoría en el control glicémico, en la resistencia a la insulina o en ambos con agentes antidiabéticos como la insulina y la

metformina pueden modular benéficamente la inflamación ^(45,46). Sin embargo, un estudio reciente sobre los efectos del inicio de insulina y metformina sobre el control glicémico y los marcadores inflamatorios en pacientes con diabetes tipo 2, concluye que ambos fármacos, comparados con placebo no reducen los niveles de biomarcadores inflamatorios a pesar del control de la glucosa ⁽⁴⁷⁾.

Por otro lado en la ciudad de Durango se realizó un estudio en donde se encontró que al reducir las cifras de glicemia en ayuno y HbA1c en pacientes con descontrol, también disminuyen en forma significativa los niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad. Sus resultados sugieren que la diabetes por sí, está relacionada a una respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado y que el control glicémico solo en parte explica esta disminución de la PCRas ⁽⁴⁸⁾.

1.2 Planteamiento del problema

En México, la diabetes mellitus tipo 2 representa un grave problema de salud pública, dado que según la Encuesta Nacional de Salud, 14% de esta enfermedad se encuentra entre la población nacional.

En México, la DM 2 ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos.

Existe la asociación de altas tasas de comorbilidad que inciden en la gravedad de la diabetes tipo 2 y la presencia cada vez mayor de complicaciones micro y macro vasculares por la falta de diagnóstico y tratamiento oportunos y de seguimiento a los pacientes ⁽¹⁰⁾.

El Sistema Nacional de Salud ha elaborado programas preventivos y tratamiento desde el punto de vista médico; sin embargo se hace necesario desde la medicina familiar contar con otros estudios de laboratorio como los marcadores de inflamación subclínica para predecir el riesgo cardiovascular de la diabetes mellitus tipo 2 e identificar así a los individuos con este factor de riesgo.

Dado lo anterior y en búsqueda de alternativas para la atención de los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 es necesario dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 metabólicamente descontrolada mayores niveles de marcadores de inflamación que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada metabólicamente?

1.3. Justificación

La Diabetes Mellitus tipo 2 representa uno de los principales motivos de consulta y hospitalización dentro del IMSS ⁽¹³⁾. La tasa de mortalidad en México se ha incrementado de 43.3 a 53.2 muertes por 100 000 habitantes de 1998 a 2002, representando 30% del total de la mortalidad en adultos. La diabetes es la principal causa de egreso hospitalario en el IMSS el cual presta atención médica a alrededor de 60% de la población ^(4, 5, 6, 13).

El control del paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 representa uno de los principales retos a los cuales se enfrenta el Médico Familiar en la consulta externa; la inflamación subclínica no se investiga sistemáticamente en los pacientes diabéticos en tratamiento y esta se ha reportado asociada a la presentación de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 ^(26, 28, 37, 38).

En el área de medicina familiar es necesario contar con pruebas de laboratorio que nos ayuden a predecir factores de riesgo cardiovascular en los pacientes de la Diabetes Mellitus tipo 2.

La meta primaria de los programas de escrutinio cardiovascular es identificar individuos de alto riesgo en quienes se pueden modificar factores de riesgo tradicionales y lograr un control adecuado de presión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, obesidad; Una vez alcanzado el objetivo, la cuantificación de PCR as se presenta como una herramienta adicional de predicción de riesgo, útil para el clínico.

Establecer la asociación entre glicemia mayor de 130mg/dl con inflamación subclínica en el paciente diabético en tratamiento podría dar lugar a la realización de otros protocolos de investigación encaminados a establecer la utilidad de otras pautas de tratamiento para el manejo de la inflamación crónica subclínica.

Por lo que desde la medicina familiar y lo preventivo, la relevancia, diseño y estructura desde el anteproyecto favorece la factibilidad de que sea utilizado como una evidencia científica para determinar en cada caso los indicadores de inflamación subclínica y poder predecir mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

1.4. Hipótesis de trabajo

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada metabólicamente presentan mayores niveles de marcadores de inflamación que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada metabólicamente.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general.

Evaluar los niveles de marcadores de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 metabólicamente controlada y metabólicamente no controlada, e identificar si existe diferencia.

1.5.2 Objetivos específicos.

1.- Identificar los niveles de leucocitos de sangre periférica y niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada y no controlada metabólicamente.

2.- Comparar los niveles de leucocitos de sangre periférica y niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada y no controlada metabólicamente.

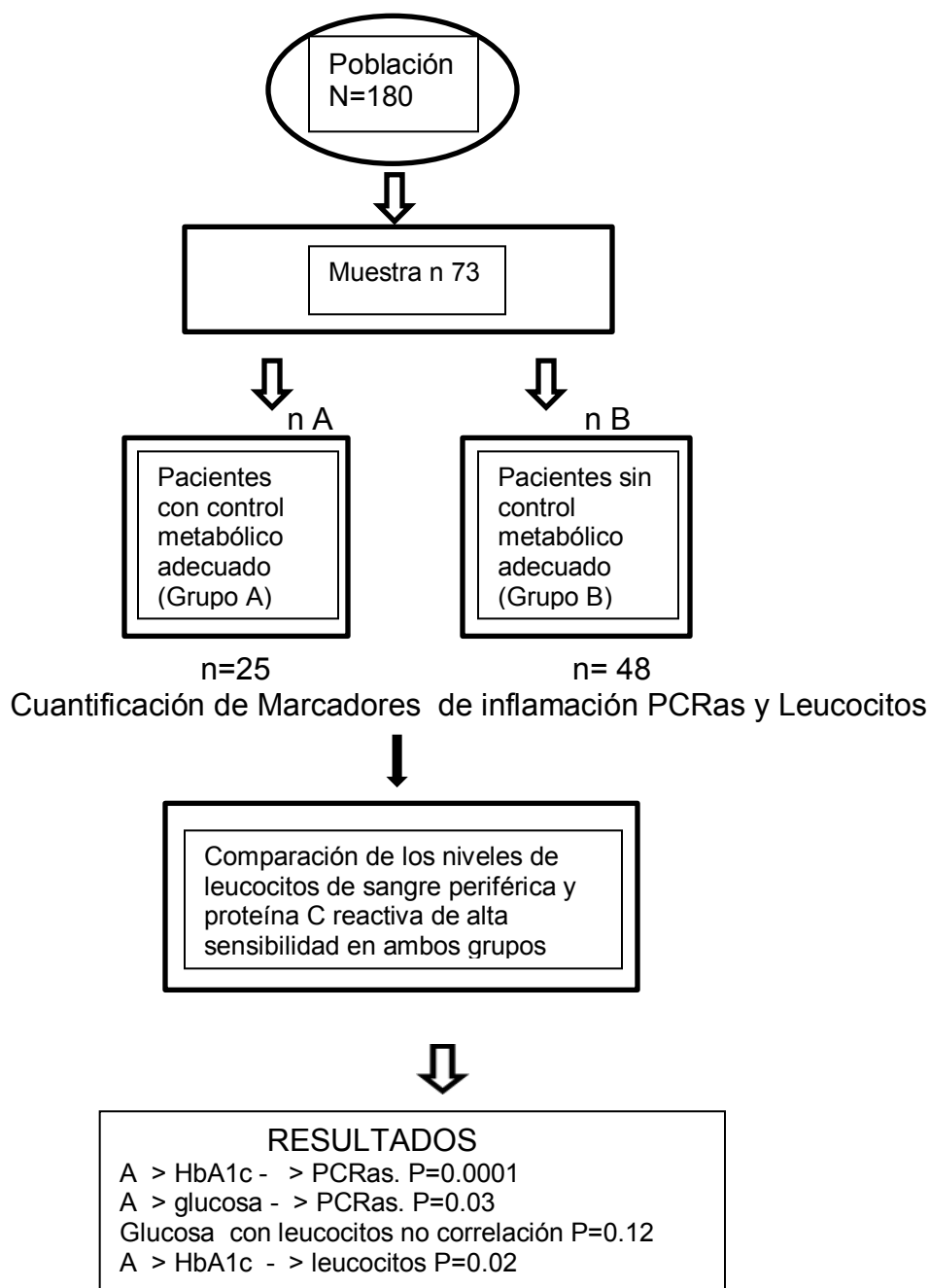
3.- Establecer la correlación entre los valores glicemia y hemoglobina glicosilada con los marcadores de inflamación (leucocitos de sangre periférica y proteína C reactiva de alta sensibilidad).

2. MATERIAL Y METODOS

2.1. Tipo de estudio.

Observacional, comparativo (analítico), transversal, prospectivo.

2.2. Diseño de la investigación.



2.3 Población, lugar y tiempo.

Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y descontrolados subsecuentes, adscritos al consultorio 24 de la UMF 47 (IMSS) turno matutino durante el periodo mayo julio del 2011.

.

2.4 Muestra.

73 pacientes: 25 pacientes controlados en el grupo A y 48 pacientes descontrolados en el grupo B.

2.4.1 Tipo de muestreo

Muestra no probabilística, por conveniencia (simple disponibilidad).

2.4.2 Tamaño de la muestra

No aplica ya que el muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Se incluyeron todos los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 controlados y descontrolados del consultorio 24 turno matutino que cumplieron con los criterios de inclusión.

2.5 Criterios de inclusión, criterios de no inclusión, criterios de eliminación.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 40 a 69 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 adscritos al consultorio 24 turno matutino
- Con ayuno mínimo de 8 horas.
- No haber fumado o realizado ejercicio las tres horas previas a la toma de muestras de sangre.
- Que acepten participar en el estudio.

Criterio de no inclusión

- Pacientes con tratamiento exclusivamente no farmacológico.
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes con comorbilidades: insuficiencia cardiaca, hepatopatía, nefropatía que reciban tratamiento.
- Hepatopatía o nefropatía.
- Pacientes con diagnóstico reciente de DM2 que están recibiendo tratamiento con estatinas, derivados del ácido fíbrico, bloqueadores de los receptores de angiotensina o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos.
- Procesos infecciosos agudos o tratamiento antibiótico actual.
- Cirugía reciente o traumatismo dentro del mes previo a la captación del paciente.
- Enfermedad crónica articular o del tejido conectivo.

Criterios de eliminación o exclusión

- Pacientes que no permitan la toma de muestra sanguínea.
- Resultados de laboratorio incompletos.
- Formatos de captura con datos incompletos.

2.6 Variables

2.6.1 Definición conceptual

Control metabólico: Cuando los niveles de glucosa de ayuno fueron de 90 a 130 mg/dL y HbA1c menor < 7%, colesterol < de 200 mg/d, triglicéridos < de 150 mg/dL y cifras de presión arterial < de 130/80 mmHg.

Descontrol metabólico: cuando los niveles de glucemia en ayuno fueron mayores de 130 mg/dL y HbA1c > de 7%, colesterol > de 200 mg/d, triglicéridos > de 150 mg/dL y cifras de presión arterial > de 130/80 mm Hg.

Marcadores de inflamación:

- a) **Leucocitos** de sangre periférica: Marcador inespecífico del estado inflamatorio crónico. Es el número de leucocitos presentes en un estudio de sangre periférica, cuantificados por milímetro cúbico y determinados por un contador celular automatizado cifras normales de 5000 a 10 000 leucos por campo.
- b) **Proteína C reactiva de alta sensibilidad:** es una proteína de fase aguda. Es un marcador de inflamación. Es el valor de proteína C reactiva de alta

sensibilidad medido en una muestra sérica y cuantificado en mg/ litro, medido mediante inmunoanálisis enzimático. Cifras normal < 1 mg/L.

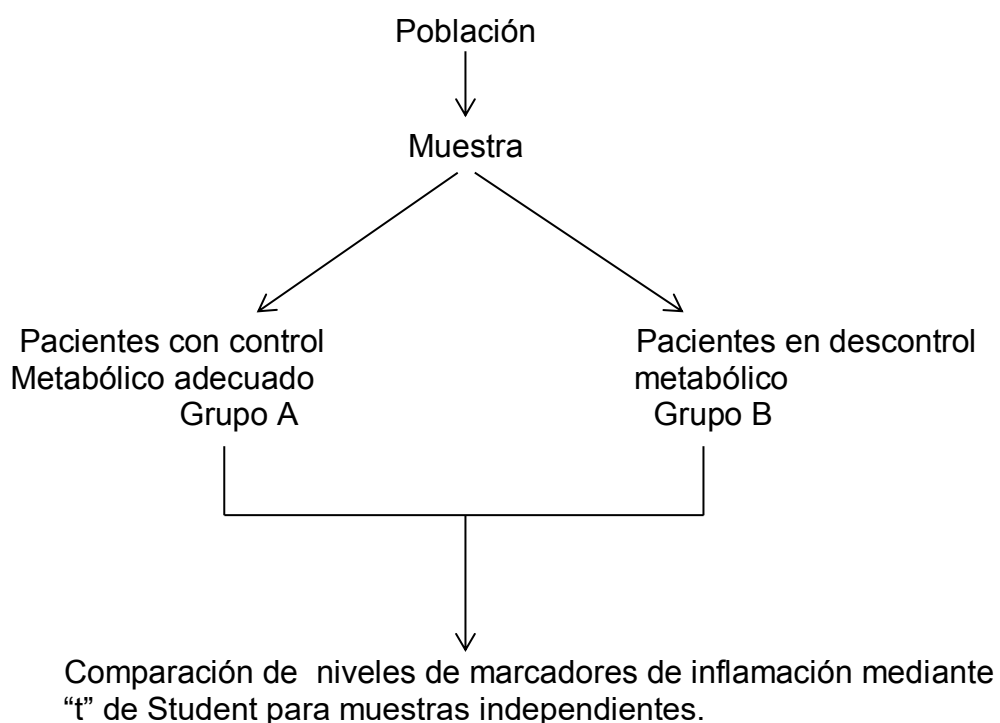
2.6.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

TABLA DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO (ESCALA DE MEDICIÓN)	INDICADORES
Control metabólico	Glucosa sérica, con un valor (90-130 mg/dL, ADA).	Nominal, (cuantitativa, numérica continua).	Glucosa basal
Descontrol metabólico	Hemoglobina Glicosilada (> 7%, ADA).	Nominal, (Cuantitativa, numérica continua).	Hemoglobina glicosilada.
VARIABLE DEPENDIENTE			
Leucocitos en sangre periférica	Leucocitos en sangre periférica (5,000 A 10,000/mm ³), como marcador de inflamación.	Nominal, (Cuantitativo, numérico continuo).	Leucocitos: Indirecto e inespecífico.
Proteína Reactiva-as. C	Marcador subclínico de inflamación. < 1 mg/l	Nominal, (cuantitativa, numérica continua).	Marcador de inflamación subclínica de alta sensibilidad.

2.7 Diseño estadístico

Comparar los niveles de marcadores de inflamación en dos grupos (DM2 controlados y no controlados) a través de una sola medición en muestras independientes en la que se midieron: PCRas, Leucocitos en sangre periférica y glucosa en sangre y Hemoglobina glicosilada.



Antes de la comparación con la prueba de "t" de Student se realizó revisión del supuesto de normalidad de las variables (marcadores de inflamación) mediante prueba de Kolmogorov – Smirnov.

2.8 Instrumentos de recolección de datos

1.- Cuestionario y entrevista, en donde se capturó información sobre las variables en estudio. Con una duración de 30 minutos. Se diseñó para ser realizado por el médico residente investigador. Consta de 4 apartados: I) ficha e identificación, II) datos sociodemográficos, III) preguntas sobre antecedentes de enfermedades y padecimientos actuales.

2.- Instrumentos de laboratorio:

Equipo contador celular automatizado para la determinación de leucocitos de sangre periférica. Aparato - CELL- Dyn 1700 marca Abbott.

Nefelómetro del distribuidor SIEMENS, para la cuantificación de la Proteína C Reactiva, CardioPhase^R hs CRP

Para la medición de Hemoglobina Glicosilada se usó el equipo D-10 Hemoglobin Testing System de BIO-Rad.

Colesterol, triglicéridos fueron determinadas enzimáticamente en el equipo Vitros (Johnson and Johnson).

La glucosa fue medida por el método de glucosa oxidasa (Johnson)

2.9. Método de recolección de datos o procedimiento metodológico.

A) Cuestionario y entrevista dirigida.

B) Método directo de cuantificación de variables metabólicas y de inflamación.

Antes de iniciar el estudio se obtuvo la autorización por el Comité de Ética e Investigación de la Unidad de Medicina Familiar No.47. El proceso de integración de la muestra de pacientes, se realizó en la población del consultorio 24 turno matutino.

Desde que llegaron cada uno de los paciente citados o espontáneos en forma consecutiva a consulta de control de diabetes mellitus tipo 2, se realizó la consulta medica, se revisaron en su expediente los estudios de laboratorio previos, se interrogó y se revisaron los criterios de inclusión, para participar en el estudio de investigación en cada uno de los pacientes. Se les invito a participar en el estudio y se les explico en que consistía su participación y una vez que aceptaron, firmaron el documento del Consentimiento Informado (Anexo III). Se continuó con la consulta médica de control donde se incluye la toma de tensión arterial, peso, talla, IMC. Se aplicó un cuestionario (Anexo I) a cada uno de los pacientes que incluyó ficha de identificación, variables sociodemográficas y mediciones antropométricas y padecimientos. Se tomaron los estudios de laboratorio de control como: glucosa, colesterol y triglicéridos en la Clínica y se realizaron con la misma muestra de sangre la PCRas y la hemoglobina glicosilada y se enviaron a la Unidad Médica de Alta Especialidad T1 para su procesamiento. Se les mencionó que existía un riesgo mínimo por la venopunción periférica, que regularmente se realiza de rutina en su control

metabólico. Se informó a cada uno de los pacientes que era un estudio de investigación para predecir un mayor riesgo cardiovascular que podían presentar de acuerdo a los resultados de sus estudios y que se les informarían los resultados obtenidos a cada uno. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado del paciente para participar en el estudio (anexo III). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A pacientes diabéticos en adecuado control glicémico y grupo B con inadecuado control según criterios de la ADA 2011⁽¹¹⁾.

Las medidas antropométricas se realizaron por el médico familiar responsable de la investigación, siguiendo las normas y estándares establecidos para ello.

A los pacientes se les citó el día siguiente al laboratorio, los cuales cumplieron con ayuno de al menos 8 - 10 horas y evitaron ejercicio físico al menos 4 horas antes de la toma de la muestra.

La muestra de sangre suficiente para la determinación de todos los indicadores bioquímicos necesarios, la obtuvo un técnico laboratorista, en una sola punción de una vena antecubital siguiendo las reglas de asepsia y antisepsia. Los estudios de biometría hemática completa, glucosa, colesterol, triglicéridos, se realizaron en la Unidad de Medicina familiar No. 47. Las muestras de sangre para los estudios de HbA1c y PCRas fueron transportadas bajo todas las reglas de seguridad para material biológico humano y determinadas por un químico farmacobiólogo en el laboratorio de la Unidad Médica de Alta Especialidad T1 Bajío de León Gto. del Instituto Mexicano el Seguro Social.

Colesterol, triglicéridos fueron determinadas enzimáticamente en el equipo Vitros (Johnson and Johnson). La glucosa fue medida por el método de glucosa oxidasa (Johnson) con coeficientes de variación interensayo e intraensayo < 1% respectivamente. Los niveles de PCRas fueron medidos por nefelometría, mediante inmunoensayo de partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpo monoclonal contra PCR humana (CardioPhase^R hsCRP, Siemens). Los resultados fueron validados siempre y cuando los coeficientes de variación interensayo e intraensayo sean menores del 3% respectivamente. El ensayo fue suficientemente sensible para detectar 0.175 mg/L de PCR. Los valores indetectables de PCR fueron registrados como 0.175 mg/L. Para la medición de Hemoglobina Glicosilada se usó el equipo D-10 Hemoglobin Testing System de BIO-Rad automatizado, con una linealidad de 2.6 a 16% y se validaron los ensayos si el coeficiente de variación de la prueba se mantuvo menor al 5%.

La biometría hemática fue realizada en forma automatizada en el equipo CELL-Dyn 1700 marca Abbott automatizado. Los coeficientes de variación fueron menores a 3% para leucocitos.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A, pacientes diabéticos en adecuado control y grupo B inadecuado control según criterios para glucosa y HBA1c, de la ADA. Se compararon los valores de marcadores de inflamación (PCRas, leucocitos) en ambos grupos.

2.10 Procedimiento estadístico

El objetivo estadístico fue comparar los marcadores de inflamación (PCRas y leucocitos de sangre periférica) para lo cual se realizó el siguiente procedimiento estadístico:

1. Los grupos de comparación (variable fija) se conformaron de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, como diabetes mellitus controlada metabólicamente que fue el grupo A y diabetes mellitus descontrolada metabólicamente que fue el grupo B.
2. Antes de comparar los marcadores de inflamación en pacientes controlados metabólicamente con el grupo paralelo (diabetes mellitus descontrolada metabólicamente) se corroboró que la distribución de los datos fuera aproximada a la normal por medio de la prueba de kolmogorov-Smirnov.
3. Una vez cumplido este supuesto para la comparación de medias entre grupos se usó la prueba "t" de Student para grupos independientes empleando el paquete estadístico SPSS versión 13.
4. El nivel de significancia establecido para esta investigación fue del 95% y por lo tanto se consideró como estadísticamente significativo para las diferencias de medias, un valor de $p < 0.05$.

2.10.1 Plan de codificación de datos

Las variables numéricas se anotaron como números absolutos, y las dicotómicas, se clasificaron como 0 y 1, ausencia o presencia del atributo.

Presentado en el anexo II, respectivo.

2.10.2 Diseño y construcción de base de datos

Se diseñó una base de datos en Excell, en donde se introdujeron los datos obtenidos del cuestionario, generales, clínicos y de laboratorio (AnexoII).

2.10.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante estadística inferencial para variables independientes con una sola medición en los dos grupos de estudio.

Los datos de las variables (glucosa, HbA1c, leucocitos y proteína C reactiva de alta sensibilidad) de los participantes se reportaron como media, desviación estándar y porcentajes, excepto cuando la distribución de los datos no sea normal, en cuyo caso se reportaron las medianas y el rango intercuartil. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para las variables continuas de interés como niveles de glicemia con proteína C reactiva de alta sensibilidad, y leucocitos. Niveles de HbA1c con proteína C reactiva de alta sensibilidad y leucocitos

Los valores medios PCRas, leucocitos, fueron comparados en los grupos con control metabólico y sin control metabólico mediante la prueba “t” de Student para

grupos independientes. Se usó un modelo de regresión múltiple para analizar el efecto independiente de hemoglobina glicosilada y niveles de glicemia de ayuno sobre marcadores de inflamación (leucocitos en sangre periférica, PCRas).

Los datos fueron analizados empleando el paquete estadístico SPSS versión 13 (SPSS, Chicago, IL, EEUU). Todos los valores de “p” fueron de una cola, los menores o iguales de 0.05 se consideraron como estadísticamente significativos.

2.11 Cronograma

Actividad	Fecha propuesta
Elaboración de protocolo	Noviembre 2010
Envío al comité local de investigación para evaluación	Mayo 2011
Reclutamiento de pacientes	Mayo- Julio2011
Mediciones de laboratorio	Junio -Julio 2011
Recopilación y ordenación de la información	Agosto2011
Análisis estadístico y resultados	Agosto 2011
Discusión y conclusiones	Septiembre 2011
Trabajo de investigación concluido	Octubre 2011

2.12 Recursos

2.12.1 Humanos

Investigador principal: Residente. Asesor metodológico, químicos farmacobiólogos y Técnicos laboratoristas.

2.12. 2 Materiales

Computadora portátil, Sony modelo CPGN- 5L 2L impresora Hp Photosmarth 2500, tinta para impresora HP 74 (negro). Lápices marca berol No. 2, borradores, sacapuntas, hojas blancas, calculadora, engrapadora, caja de grapas, archivero portátil, fotocopiadora. Báscula electrónica marca TANITA UM-061 con capacidad de 150 Kg con precisión de 100 g. Cinta antropométrica de fibra de vidrio FUTABA R-280 de 200 cm de longitud y con precisión de 1 mm. Estadímetro marca SECA 206® con capacidad de 220 cm y margen ± 1 mm, cuestionarios impresos, equipos de laboratorio.

Para la determinación de leucocitos en sangre periférica, se realizó de forma automatizada en el aparato Cell – Dyn 1700 Marca Abbott.

La glucosa fue medida por el método de glucosa oxidasa (Johnson) en aparato automatizado.

Para la medición de la hemoglobina glucosilada se uso el equipo D10 Hemoglobin Testing System de BIO – RAD automatizado.

Colesterol, triglicéridos, fueron determinados enzimáticamente en el equipo Vitros (Johnson and Johnson) y automatizados.

Los niveles de PCRs fueron medidos por nefelometría, mediante inmunoensayo de partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpo monoclonal contra PCR

humana (CardioPhase^R hsCRP, Siemens Health Care Diagnostics Products), aparato automatizado.

2.12.3 Físicos

Instalaciones de la Unidad de Medicina Familiar No. 47 consultorio 24, Instalaciones de Laboratorio de Unidad Médica de Alta Especialidad t1 Bajío León, Guanajuato.

2.12.4 Financiamiento del estudio

Las mediciones de glucosa, colesterol, triglicéridos y biometría hemática se realizaron rutinariamente al paciente como parte de su control metabólico de la diabetes en la Unidad de Medicina Familiar No. 47.

Los costos de los reactivos para PCRas y HbA1c fueron absorbidos por el investigador y se realizaron en la UMAE T1 León, Gto.

El costo aproximado de estos reactivos fueron de:

PCRas \$ 6 077.48

HbA1c \$ 6 436.05

Costo total en reactivos: \$12,513.53

2.13 Consideraciones éticas

El estudio se realizó acorde con la Declaración de Helsinki de estudios en Humanos: Principios Éticos para la Investigación Médica en seres humanos ⁽⁴⁹⁾ y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ⁽⁵⁰⁾.

Declaración de Helsinki.

Párrafo A.

Apartado 1. Esta investigación médica incluyó la investigación de material humano.

Apartado 2 y 3. En el estudio se promovió y veló por la salud del paciente. Se actuó en el interés del paciente. Este estudio en seres humanos se realizó se realizó por personas científicamente calificadas como Residente en Medicina Familiar (tesista), químico farmacobiólogo, técnicos laboratoristas.

Apartado 6. El propósito principal de esta investigación en seres humanos fue mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

Apartado 8. En este estudio nos sujetamos a las normas éticas en cuanto al respeto a todos los pacientes y se protegió su salud y sus derechos individuales.

Párrafo B. Principios Básicos para toda investigación médica.

Apartado 10. En la investigación médica se protegió por parte del residente y personal de laboratorio la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del paciente.

Apartado 11. Esta investigación médica se apoyó en los conocimientos de la bibliografía científica de otros estudios de investigación.

Apartado 13. El protocolo del estudio se envió para su consideración y aprobación al Comité de Evaluación Ética de la Unidad de Medicina Familiar No. 47 del IMSS de León, Gto. . El médico tesista presentó ante el Comité la información sobre, el financiamiento y afiliaciones institucionales.

Apartado 15. El estudio de investigación se llevó a cabo por médico residente calificado científicamente.

Apartado 16. Este estudio de investigación médica fue precedido de una comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el paciente por parte del médico tesista.

Apartado 18. El estudio de investigación se realizó porque la importancia del objetivo fue mayor que el riesgo inherente.

Apartado 19. Esta investigación médica se justificó porque existen posibilidades de que los pacientes en los que se realizó el estudio pueden beneficiarse de sus resultados.

Apartado 20. Todos los pacientes participaron de una forma voluntaria e informada.

Apartado 21. Durante el estudio el médico residente en Medicina Familiar protegió la integridad, la intimidad, la confidencialidad de la información y se redujo al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y de su personalidad de cada uno de los pacientes participantes.

Apartado 22. Cada paciente participante en la investigación recibió información por parte del médico residente en Medicina Familiar acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles, e incomodidades derivadas del experimento. Cada uno de los pacientes fue informado del derecho de participar o no en el estudio de retirar su consentimiento, en cualquier momento sin exponerse a represalias. Después de que el paciente comprendió la información el médico entonces obtuvo por escrito el consentimiento informado y voluntario del paciente.

Párrafo C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica.

Apartado 28. Se combinó la investigación con la atención médica justificado por el valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico.

Apartado 30. Al final de la investigación, los pacientes participantes se les dio la certeza que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Titulo Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos ⁽⁵⁰⁾.

Capítulo I disposiciones comunes.

Artículo 13. En esta investigación, el paciente en estudio prevaleció el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La Investigación se desarrolló conforme a las siguientes bases:

I. El estudio se justificó de acuerdo a los principios científicos y éticos.

II. El estudio se fundamentó en la experimentación previa realizada en otros estudios científicos realizados en humanos.

IV. Prevalcieron siempre las probabilidades de los beneficios esperados en los pacientes sobre los riesgos predecibles.

V. En el estudio se firmó el consentimiento informado (Anexo III) y por escrito en cada uno de paciente en la investigación.

VI. Fue realizado por profesionales de la salud (médico, químico farmacobiólogo, laboratorista) a que se refiere el Artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente, bajo la responsabilidad de una Institución, es este caso UMF No. 47 del Instituto Mexicano del Seguro Social León, Gto. Se contó con personal competente y con

los recursos humanos y materiales necesarios, que garantizaron el bienestar del sujeto de investigación.

VII. Se contó con el dictamen favorable de las Comisión de Investigación y Ética y la de Bioseguridad, de la UMF No. 47 de León Gto.

VIII. Se llevó a cabo con la autorización del titular de la institución de atención a la Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social UMF no. 47 y de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

Artículo 15. Se tomaron todas las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Artículo 16. Se protegió la privacidad del individuo, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17. El estudio de investigación se clasificó en la categoría II. Investigación con riesgo mínimo: ya que es un estudio prospectivos que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos de diagnósticos, entre los que se consideraron: medir y pesar al paciente, extracción de sangre por punción venosa en una sola ocasión.

Artículo 20. Se le pidió la paciente seleccionado firmara un consentimiento informado (Anexo III), para la entrevista, la medición de talla y peso y para la toma de muestra de sangre, mediante el cual el paciente autorizó su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y

riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21. El paciente de investigación recibió una explicación clara y completa, del estudio de investigación, de acuerdo al apartado I.- Se le explicó y quedó entendida la justificación y objetivos de la investigación. Apartado II.- Se le informó sobre los procedimientos a usarse y su propósito. Apartado III.- Se le informó sobre las molestias. Apartado VI.- Se le garantizó recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación. De acuerdo al apartado VII: se le informó sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio. Apartado VIII.- Se le informó sobre la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad; Apartado IX.- Se le proporcionará información actualizada obtenida durante el estudio.

Artículo 22. El consentimiento informado se formuló por escrito. Apartado I: se elaboró por el residente en Medicina Familiar (tesista), de acuerdo a la norma técnica que emite la Secretaría. Apartado II.- Se revisó y fue aprobado por la Comisión de Ética del Instituto Mexicano del Seguro social Unidad de Medicina Familiar No. 47. De acuerdo al apartado, III.- Se indicó los nombres y direcciones de dos testigos. De acuerdo al apartado IV.- Fue firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación. Si el sujeto de investigación no supo firmar, imprimió su huella digital y a su nombre firmó otra persona que él designó.

Se trabajó de acuerdo al Título Cuarto de la Bioseguridad de las Investigaciones. Capítulo I de la Investigación, con Material Biológico que pueda contener microorganismos patógenos.

Artículo 75. Las instituciones de salud a que se refiere el artículo 98 de este reglamento en las que se realicen investigaciones con material biológico que pueda contener microorganismos patógenos: en este estudio se contó con las instalaciones y equipo de laboratorio adecuado de acuerdo a las normas que al efecto emita la Secretaría. Fracción III. Se contó con personal capacitado sobre la manipulación, transporte, utilización, y eliminación de desechos.

Artículo 76. En la institución de salud IMSS el laboratorio cumplió con los requisitos que señalan las normas técnicas que dicte la Secretaría.

Artículo 77. El manual al que se refiere el Artículo 75 Fracción II de este reglamento describe los aspectos contemplados en el estudio como seguridad de personal, manejo y mantenimiento de instalaciones y equipos, recepción de transportes de materiales biológicos, disposiciones de desechos, descontaminación.

Artículo 78. El investigador principal (tesista) de acuerdo con su superior jerárquico, la Comisión de Bioseguridad y titular de la institución, determino conforme a las normas técnicas el tipo de laboratorio en el que se realizó la investigación propuesta, así como los procedimientos respectivos, tomando en cuenta el grado de riesgo.

Artículo 83. El investigador principal (tesista) y el Comité de Ética determinaron los riesgos reales y potenciales de esta investigación. El transporte de material biológico se hizo en forma apropiada, de acuerdo a las normas técnicas emitidas

por la Secretaría. Se vigilo que el personal participante cumpliera con los requerimientos de profilaxis médica.

Titulo Quinto de las Comisiones Internas en as Instituciones de Salud.

Capítulo Único

Artículo 98. Para los efectos del presente reglamento, se considero Institución de Salud donde se realizó la investigación para la salud, como una unidad orgánicamente estructurada perteneciente a una dependencia o entidad de la administración pública o una Institución Social donde se lleve acabo una o varias actividades establecidas en el artículo quinto del presente reglamento.

Artículo 99. De acuerdo a este artículo el estudio se llevó acabo en el instituto Mexicano del seguro Social en donde se realiza investigación para la salud, bajo la responsabilidad de directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables se continúan:

Fracción I. El instituto Mexicano del Seguro Social tiene con una comisión de ética en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos.

Fracción III. El Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con una Comisión de investigación que es obligatoria para las instituciones de atención a la salud.

3. RESULTADOS

Se estudiaron 73 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento de 40 a 69 años de edad; 25 (34%) se consideraron controlados y 48 (66%) descontrolados, de acuerdo a los criterios de la ADA. Los promedios de edad se encontraron homogéneos de 57 años. El tiempo de evolución fue de 8.5 años en los pacientes controlados y en los descontrolados de 9.5 años.

Los niveles de glicemia de ayuno actual fueron de 92 mg/dL en el grupo controlado y de 140 mg/dL en el grupo descontrolado. En estos grupos los niveles promedio de Leucocitos en sangre periférica fueron respectivamente 4980/mm³ vs 6490 mm³ y de PCRas fueron de 0.390 mg/L vs 0.510 mg/L.

La relación de los valores de control glicémico (glucosa de ayuno y HbA1c) y marcadores de inflamación (LSP y PCRas) se analizó mediante la prueba de correlación de Pearson. Se observó una correlación estadísticamente significativa tanto para niveles de glucosa de ayuno vs PCRas (r de Pearson 0.27, p= 0.03) (fig. 1); sin embargo fue mayor la relación y correlación entre los niveles de HbA1c vs PCRas (r de Pearson 0.48, p<0.0001).

La glucosa basal no se correlacionó con los leucocitos en sangre periférica (p= 0.12); la HbA1c se correlacionó directa y significativa con los leucocitos (r= 0.30, p= 0.02).

Solamente los valores de HbA1c se asociaron estadísticamente a los niveles de LSP (p= 0.02).

4. DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos una correlación estadísticamente significativa de los marcadores de inflamación en pacientes con DM2 y los niveles de glucemia de ayuno vs PCRas, como para los niveles de HbA1c vs PCR as y de HbA1c vs leucocitos, no encontrando correlación significativa de leucocitos con la glucosa de ayuno.

Los pacientes con descontrol glicémico tienen niveles mas elevados de leucocitos y PCRas que los pacientes con adecuado control glicémico, pero la significancia estadística fue marginal ($p=0.1$) al comparar los valores de PCRas en los grupos con y sin adecuado control glicémico.

Cuando algunos resultados se muestran marginales o con significancia limítrofe (en la "p"), ocurrió seguramente una deficiencia en el tamaño muestral, debido a que fue muestreo no probabilístico, denominado por simple disponibilidad, o por algunos estudiosos de la materia, en muestreo por conveniencia.

En un estudio realizado se encontró que al reducir las cifras de glicemia de ayuno y HbA1c en los pacientes con descontrol, también disminuyen de manera significativa las concentraciones de PCRas, pero no en todos los pacientes en quienes se redujeron las cifras de glucosa, disminuyo la PCR as ⁽⁴⁸⁾.

Así mismo otros estudios muestran que los niveles de hemoglobina glicosilada presentan una correlación estadísticamente significativa con los niveles de PCR as y se observó que los niveles de hemoglobina glicosilada y PCRas disminuyen en todos los pacientes diabéticos después de 6 meses de tratamiento intensivo. También el porcentaje de hemoglobina glicosilada disminuyó correlativamente bien con la disminución de la PCR as ⁽¹⁶⁾. Otros estudios encontraron altos

niveles de proteína C reactiva consistentemente asociada a polineuropatía diabética y se observó que al reducir los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada y los niveles de PCR as fueron reducidos. En los pacientes sin polineuropatía⁽²⁵⁾. En otro estudio refiere que al controlar la glucosa en la diabetes mellitus se presenta una disminución en las cifras de la Proteína C reactiva de alta sensibilidad ⁽³⁵⁾.

Dentro de los hallazgos no considerados en el estudio se observó que los promedios de edad se encontraron homogéneos de 57 años y una desviación estándar de 2.12 y 1.45 para los grupos con y sin control respectivamente; los géneros mostraron una relación 1: 1 y la escolaridad media fue de 5 años para ambos grupos; el estado civil de casado fue de 72% en el grupo sin control y en el grupo con control glicémico el 84 % fueron casados y superior al previo. El tiempo de evolución fue de 8.5 años en los pacientes controlados y en los descontrolados de 9.5 años.

Las cifras de TAS (tensión arterial sistólica) y TAD (tensión arterial diastólica), así como el tabaquismo y alcoholismo no hubo diferencias entre los grupos.

Las cifras de colesterol y los triglicéridos no mostraron significancia en los controlados y descontrolados. Las cifras de glucosa previa promedio fueron de 113 y 156 mg/dl en los pacientes con y sin control y una desviación redondeada de 6 y 12 mg/dl respectivamente; situación igualmente encontrada en la glucosa posterior con cifras medias y desviación estándar de 92.2 mg/dl y 4.04 (grupo controlado) y de 140.4 mg/dl y 8.85 (grupo sin control) respectivamente.

La glucosa basal permaneció asociada estadísticamente a los niveles de PCR as, a la circunferencia de cintura y los valores de hemoglobina glicosilada.

Las cifras medias de tiempo de ejercicio fueron significativamente mayores en el grupo con control glucémico (138 min) en comparación con el grupo sin control, el cual fue menor de 1 hora (47 min). El IMC y la circunferencia de cintura no mostraron diferencias estadísticas entre los dos grupos.

La PCR no se correlacionó con la tensión arterial diastólica y sistólica y cigarrillos por día ($p>0.05$); pero sí la circunferencia de cintura ($p= 0.04$) y HbA1c ($p=0.0001$). Los leucocitos no se correlacionaron con a circunferencia de cintura ni con los cigarrillos por día ($p=0.65$).

Aunque se observó correlación entre marcadores de inflamación con los valores de glicemia y HbA1c parece ser necesario incrementar el tamaño de la muestra con la finalidad de investigar si los niveles de PCRas son mayores estadísticamente en sujetos con adecuado control glicémico que en pacientes con descontrol glicémico.

Considero que se pueden realizar nuevos estudios en relación a los resultados obtenidos en relación a la HbA1c y PCRas, especialmente en pacientes descontrolados para ver que otros factores influyen en los indicadores de inflamación subclínica.

Recomiendo la vigilancias de la PCRas siempre y cuando los pacientes estén controlados metabólicamente como herramienta predictora de mayor riesgo cardiovascular.

Se propone, para estudios subsecuentes efectuar estudios prospectivos, longitudinales con seguimiento, quizá a 5 años, para identificar la presencia o ausencia de factores de riesgo relacionados con cardiopatía isquémica, lo cual no fue motivo de objetivo en el presente trabajo y que como lo enuncia la NOM,

la DM2 es un equivalente de enfermedad cardiovascular, debido que el riesgo de sufrir un desenlace cardiovascular es igual al de la cardiopatía isquémica⁽¹⁰⁾.

5. CONCLUSIONES

- Los niveles de LSP y PCRas se asocian con los valores de glicemia y HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

- La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio estaban siendo tratados con hipoglucemiantes orales (82%); en donde persistió la asociación entre marcadores de inflamación y valores de HBA1c y glucosa.

- No se logró establecer diferencia significativa entre leucocitos en sangre periférica y glucosa, no así existiendo una correlación significativa entre PCRas y HBA1c al igual que PCR as con glucosa, y HbA1c con leucocitos.

Aunque se observó correlación entre marcadores de inflamación con los valores de glicemia y HbA1c parece ser necesario incrementar el tamaño de la muestra con la finalidad de investigar si los niveles de PCRas son mayores estadísticamente en sujetos con adecuado control glucémico que en pacientes con descontrol glucémico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. A report on world health 2004, changing history. Geneva:WHO; 2004.
2. World Health Organization. World health statistics 2008. Geneva: WHO; 2008.
3. IDF diabetes atlas, 4th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2009.
4. SSA: Estadísticas de Mortalidad. 2009.
5. Sánchez-Barriga JJ. Mortality trends from diabetes mellitus in the seven socioeconomic regions of Mexico, 2000–2007. *Rev PanamSaludPublica* 2010; 28(5);368–75.
6. Fernández P, Martínez D, Partida V. The demographic situation in Mexico. Twenty-five years of epidemiological transition in Mexico. Mexico, D.F.: National Population Council; 1999. Pp. 15–27.
7. Stevens G, Dias RH, Thomas KJ, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S, et al. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: national and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *PLoSMed* 2008; 5:125.
8. Reynoso-Noverón N, Roopa, Almeda-Valdes P, Rojas-Martinez R, Villalpando S, Hernández-Ávila M, Aguilar-Salinas CA. Estimated incidence of cardiovascular complications related to type 2 diabetes in Mexico using the UKPDS outcome model and a population-based survey. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:1-9
9. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila, et al; Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
10. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Pag. 3,4,5,6,15.

11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35(Supl 1):S11-S63.
12. Oviedo M. A. et. al. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *RevMed IMSS* 2003; (supl 41): S28.
13. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social 2009:8. Pag. 10.38,39.
14. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de retinopatía diabética en el Primer Nivel de Atención. Instituto Mexicano del Seguro Social 2009.
15. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento Médico del Dolor por Neuropatía Periférica Diabética en Adultos en el Primer Nivel de Atención. SSA, 2008.
16. Choudhary N, Ravinder SA. Interleukin-6 and C-Reactive Protein in Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *New Evidence Linking Inflammation, Glycemic, and Microalbuminuria. IJKD.* 2008;2:72-9.
17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-2559.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
20. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus. *Lancet.* 2009;37:1765-1772.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2009. *Diabetes Care.* 2009; 32(suppl 1):S13-S61.
22. Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2. *Curr Opin Lipidol.* 2000; 11:519-528.

23. Heald A.H. Subclinical inflammation, C-reactive protein and cardiovascular risk. *Indian J Med Res.* 2007; 125: 502-504
24. Capelini; F, Durazo RF. La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular. *Rev MexPatolClin*, 2008; 55: 55-58.
25. Herder C, Lankisch. Subclinical Inflammation and Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*, Vol.32, Num.4, April 2009.
26. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241-1248.
27. Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure. *JMol Med*. 2003;81:455-470.
28. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793-1801.
29. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327-334.
30. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. *Diabetes*. 2001;50:2384-2389.
31. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1131-1137.
32. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51:1596-1600.
33. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004;53:693-700.
34. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-979.

35. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843.
36. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207.
38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin. *Lancet.* 2009;373:1175-1182.
39. Pradham AD, Cook NR, Manson JE, Ridker PM, Buring JE. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Prevention of Clinical Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care.* 2009; 32:3–8.
40. Sander D, Schulze-Horn C, Bickel H, Gnahn H, Bartels E, Conrad B, Stroke. Combined Effects of Hemoglobin A1c and C-Reactive Protein on the Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis The INVADE Study. *Stroke.* 2006;37:351-357.
41. Meigs BJ, Hu BF, Rifai N, Manson EJ. Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2004;291:1978-1986
42. Stranges S, Rafalson BL, Dmochowski J, Rejman K, Tracy RP, Trevisan M and Donahue PR. Additional Contribution of Emerging Risk Factors to the Prediction of the Risk of Type 2 Diabetes: Evidence From the Western New York Study *Obesity* 2008; 16:1370–1376.
43. Mita T, Watada H, Uchino H, Shimizu T, Hirose T, Tanaka Y and Kawamori R. Association of C Reactive Protein with early-stage Carotid Atherosclerosis in Japanese Patients with early-state Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal* 2006; 53:693-698.
44. Sabatine M, Morrow D, Jablonski K, Murguia M, Wayne J, Domanski M et al. Prognostic Significance of the Centers for Disease Control/American Heart

Association High-Sensitivity C-Reactive Protein Cut Points for Cardiovascular and Other Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2007; 115: 1528-36.

45. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol.* 2009;5 (suppl):S14-S20.
46. Chu NV, Kong AP, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:542-549.
47. Pradhan AD, Everett MB, Cook RN, Nader Rifai N, Ridker MP. Effects of Initiating Insulin and Metformin on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers Among Patients With Type 2 Diabetes. The LANCET Randomized Trial. *JAMA.* 2009;302:1186-1194.
48. Rodríguez-Moran M and Guerrero-Romero F. Elevated concentrations of C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus are moderately influenced by glycemic control. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:216-221.
49. http://www.inb.unam.mx/bioetica/documentos/declaracion_helsinki.pdf
50. <http://biblio.juridicas.unam.mx/libros/5/2292/63.pdf>

7. ANEXOS

ANEXO I HOJA ORIGINAL DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: No. Expediente:
Nombre:
Edad: Sexo: Afiliación:
Domicilio: Teléfono:
Ocupación: Escolaridad: Estado civil:
Diagnóstico principal:
Tratamiento para diabetes: Medicamento y dosis:

Periodo de tiempo desde el diagnostico de diabetes:

Otros diagnósticos:
Diagnóstico de dislipidemia: Si () No () Medicamentos:
Diagnóstico de HTA Si () No () Medicamentos:
Diagnóstico de neuropatía Si () No () Medicamentos:
Antecedente de EVC Si () No () Medicamentos

Otros diagnósticos de complicaciones crónicas de la diabetes:
Actividad física: Tipo: Frecuencia /sem: Tiempo (min):

Años/ Ejercicios:

Peso: Talla: IMC

Circunferencia de la cintura: Porcentaje de grasa corporal (%GC):

TAS: mmHg TAD mmHg

Tabaquismo Actualmente () Jamás () Pasado ()
Cigarros/día: Años de tabaquismo actualmente:

Consumo de alcohol Si () No ()
Tipo de bebida: Frecuencia: Cantidad:
Tiempo consumiendo bebidas alcohólicas:
Conversión a g/día de alcohol:

Ayuno de al menos 8 horas: Si () No ()
Glicemia de ayuno: mg/dL HbA1C: %
Leucocitos en sangre periférica: /mm3 Linfocitos totales: /mm3
Neutrófilos totales /mm3 Hb. g/dL Plaq
/mm3
Colesterol: mg/dL Triglicéridos: mg/dL
PCRas: mg/L

ANEXO II

Base de datos en Excell

1. Número de paciente.
2. Identificación del paciente.
3. Edad en años.
4. Sexo: 0 = femenino y 1= masculino.
5. Escolaridad en años.
6. Estado civil: 0 = soltero, 1 = casado.
7. Años de evolución de la diabetes.
8. Tipo de tratamiento.1 = hipoglucemiantes orales, 2 = insulina,
3 = ambos.
9. Ejercicio: 1 = si , 0 = no
10. Frecuencia del ejercicio en días a la semana.
11. Número de ejercicio en minutos a la semana.
12. Tiempo en años realizando ejercicio.
13. Peso en kilogramos.
14. Talla en metros.
15. IMC $m/talla^2$ igual a calculado.
16. Grasa corporal en porcentaje
17. Circunferencia de la cintura en cm
18. Presión arterial en mmHg.
19. Tabaquismo actual. 0 = ausencia, 1 = presencia.
20. PCR de alta sensibilidad en mg / L.

21. HbA1c en porcentaje.
22. Glucosa en mg sobre dL.
23. Colesterol en mg/dL.
24. Triglicéridos en mg/dL.
25. Leucocitos en numero / mm cúbico
26. Número de linfocitos absolutos.
27. Número de neutrófilos absolutos.
28. Número de monocitos absolutos.
29. Número de eosinófilos absolutos.
30. Número de basófilos absolutos.
31. Diabetes mellitus: 1 = controlada 2 = descontrolada.

Esta base de datos en Excell se exportó al paquete estadístico SPSS versión 13 para el correspondiente análisis estadístico.

ANEXO III

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación

titulado: _____

Comparación de los niveles de marcadores de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin adecuado control metabólico.

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el numero _____

El objetivo del estudio es: Comparar los niveles de marcadores de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 metabólicamente controlada y metabólicamente no controlada e identificar si existe diferencia.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Otorgar una muestra de sangre de las venas de su antebrazo a las cuales se realizaran algunos estudios de laboratorio, entre otros, glucosa, hemoglobina glicosilada y proteína C reactiva de alta sensibilidad el cual es un marcador de inflamación, leucocitos, colesterol y triglicéridos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Posible riesgo: formación de hematoma y dolor en el sitio de la toma de muestra. Beneficios: Contribuir al avance en el conocimiento de la diabetes y poder estar en mejores posibilidades de otorgar tratamiento adecuado y evitar las complicaciones crónicas de la enfermedad.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Testigos _____

Este formato constituye sólo un modelo que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación y sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810 – 009 – 013

