

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

RELACIÓN ENTRE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y EL BUEN
CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2

JOHANA MUÑOZ FAJARDO
OLGA LUCIA CAGUA RUIZ

Dra. MARTHA GUERRA DE MUÑOZ MSc
DIRECTORA

Bogotá D.C 2006

RELACIÓN ENTRE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y EL BUEN
CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO
2

JOHANA MUÑOZ FAJARDO
OLGA LUCIA CAGUA RUIZ

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito parcial
Para optar al título de

Bacterióloga

FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

Bogotá D.C. 2006

NOTA DE ADVERTENCIA

“La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus tesis de grado. Solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

Artículo 23 de la resolución No. 13 de julio de 1946.

Dedicamos el fruto de este trabajo a Dios Todopoderoso, a nuestros padres, hermanos, familiares y amigos que con su ayuda lograron hacer realidad esta ilusión.

JOHANA Y OLGA LUCIA

AGRADECIMIENTOS

A Dios padre por sus enseñanzas, su sabiduría y su bondad las cuales permitieron llevar a fin esta meta.

A nuestra directora de tesis la Doctora Martha Guerra, por su dedicación y sus meritorios conocimientos, los cuales nos permitieron culminar este logro en nuestras vidas.

A nuestros padres Aristóbulo e Irma; Joaquín y Olga quienes con su esfuerzo, confianza y amor, lograron que nuestra carrera se llevara a feliz termino.

A nuestros hermanos Carol, Alonso, Andrea, Edwin, Eliana y Oscar por su cariño y amistad en este arduo camino.

A las Doctoras Martha Alvarado y Dilcia Lujan, por su apoyo, tiempo y dedicación para nosotras.

A las Doctoras Martha Niño y Martha Méndez por su ayuda en la recolección de las muestras.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABLAS

LISTA DE GRÁFICAS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN 1

	Pág
1. MARCO TEÓRICO	6
1.1 DIABETES MELLITUS	6
1.1.1 Generalidades de la insulina	9
1.1.2 Bioquímica	9
1.1.3 Biosíntesis	10
1.1.4 Secreción	11
1.1.5 Metabolismo	13
1.1.6 Efectos de la insulina	13
1.1.7 Receptor y mecanismo de acción de la insulina	16
1.1.8 Proteínas transportadoras de glucosa	20
1.1.9 Cambios metabólicos en la diabetes	22
1.1.10 Clasificación	23
1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2	26
1.2.1 Fisiopatología	28
1.3 CRITERIOS DE DIAGNOSTICO PARA LA DIABETES MELLITUS	32
1.4 FACTORES DE RIESGO ESPECIFICOS	34
1.5 DIAGNOSTICO	34

1.6	COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS	35
1.6.1	Complicaciones agudas	35
1.6.1.1	Fisiopatología	36
1.6.1.2	Signos y síntomas	37
1.6.2	Complicaciones crónicas	37
1.6.2.1	Fisiopatología	37
1.6.2.2	Retinopatía	39
1.6.2.3	Neuropatía	40
1.6.2.4	Nefropatía	41
1.6.2.5	Lesión vascular	41
1.6.2.6	Pie diabético	42
1.7	CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES	42
1.8	PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)	43
1.8.1	Generalidades de la PCR	46
1.8.2	Significado clínico de la PCR	51
1.8.2.1	Valores Incrementados	51
1.8.2.2	Valores normales	55
1.9	RELACIÓN DE PCR Y DIABETES MELLITUS	55
1.10	LÍPIDOS	60
1.11	RELACIÓN DE LÍPIDOS Y DIABETES MELLITUS	68
2.	JUSTIFICACIÓN	76
3.	OBJETIVOS	78
3.1	OBJETIVO GENERAL	78
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	78
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	79
5.	RESULTADOS	86
6.	DISCUSIÓN	104
7.	CONCLUSIONES	116
	BIBLIOGRAFÍA	117

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Secreción de la insulina.	12
Figura 2. Receptor específico de insulina	18
Figura 3. Mecanismos de resistencia a la insulina	27
Figura 4. Defecto en la acción de la insulina	31
Figura 5. Patogénesis multifactorial de la degeneración nerviosa.	40
Figura 6. El ciclopentanoperhidrofenantreno y el colesterol	62
Figura 7. Triglicéridos	64
Figura 8. Transporte reverso de colesterol	65
Figura 9. Vía endógena del metabolismo lipídico	67

LISTA DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Promedios y desviación estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005- 2006	86
Tabla 2. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006	88
Tabla 3. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en las diabéticas tipo 2 controladas (n=77) seleccionadas en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005- 2006	91
Tabla 4. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=73) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006	92

- Tabla 5.** Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), **92**
PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL,
triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en las diabéticas
tipo 2 no controladas (n=73) seleccionadas en la
EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía
Nacional de Bogotá D.C 2005-2006
- Tabla 6.** Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), **93**
PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos
y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados
(n=77) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el
laboratorio clínico de la Policía Nacional
de Bogotá D.C 2005-2006
- Tabla 7.** Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), **94**
PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos
y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados
(n=150), agrupados por edades, seleccionados en la EPS
Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de
Bogotá D.C 2005-2006
- Tabla 8.** Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), **95**
PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-
VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados (n=150),
agrupados por edades, seleccionados
en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía
Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

Tabla 9.	Comportamiento del c-HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006	98
Tabla 10.	Comparación del c-HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 no controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006	99
Tabla 11.	Índices de predicción de riesgo aterogénico en diabéticos tipo 2 controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006	100
Tabla 12.	Índices de predicción de riesgo aterogénico en diabéticos tipo 2 no controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006	100
Tabla 13.	Valores elevados de colesterol total y c-LDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=101) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006	101
Tabla 14.	Valores de P por la prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales, hallados de HbA1c (%), PCR, glicemia, col total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL).	103

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág
Gráfica 2. Promedios de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006	87
Gráfica 2. Promedios de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006	88
Gráfica 3. Relación entre PCR (mg/dL) y HbA1c (%) evaluados en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados (n=150), seleccionados en Bogotá D.C. 2005-2006	90
Gráfica 4. Relación entre PCR (mg/dL) y HbA1c (%) evaluados en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados (n=150), seleccionados en Bogotá D.C. 2005-2006	90

- Gráfica 5.** Comparación de los promedios de colesterol total, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos y c-HDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006 **96**
- Gráfica 6.** Comportamiento de la HbA1c (%) PCR y glicemia (mg/dL) en pacientes diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006 **97**
- Gráfica 7.** Comparación de los valores promedio de HbA1c (%), c- HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n= 150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006 **99**
- Gráfica 8.** Comparación de los valores promedio de c-LDL/HDL, col total/HDL y TG/HDL en diabéticos tipo 2 controlados (n= 150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006 **101**
- Gráfica 9.** Valores elevados de colesterol total y c-LDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=54) y no controlados (n=57) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional D.C. 2005-2006 **102**

ABREVIATURAS

DM: Diabetes mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

PCR: Proteína C reactiva

HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c

HDL: Lipoproteína de alta densidad

LDL: Lipoproteína de baja densidad

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

TG: Triglicéridos

RLO: Radicales libres de oxígeno

TNF: Factor de necrosis tumoral

ADA: Asociación Americana de diabetes

OMS: Organización mundial de la salud

DMG: Diabetes mellitus gestacional

CAD: Cetoacidosis diabética

SHO: Síndrome hiperosmolar

RESUMEN

En individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), los marcadores de inflamación se hallan aumentados, esto se ha evidenciado por el incremento de la concentración de la Proteína C Reactiva (PCR), condición que puede darse en parte por la hiperglicemia y la formación de productos glicosilados. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los niveles de PCR y el buen control metabólico en diabéticos tipo 2.

El estudio incluyó 300 individuos (25 – 90 años), diabéticos controlados (n = 150) y no controlados (n = 150). Los criterios indicativos de un buen control metabólico fueron, el porcentaje de hemoglobina glicosilada (% HbA1c) < 7% y PCR hasta 1 mg/dL. Mediante la prueba t de diferencia de medias suponiendo varianzas desiguales se compararon los dos grupos.

El % HbA1c fue significativamente elevado ($p < 0,05$) en los diabéticos no controlados ($X = 8,9\%$) comparado con los controlados ($X = 6,4\%$). Al confrontar los resultados de la concentración de la PCR de los diabéticos controlados ($X = 0,560,2$) y los no controlados ($X = 1,260,2$), se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$). Los no controlados mostraron las concentraciones de PCR mas altas. Los niveles de cada uno de los parámetros del perfil lipídico determinados, no fueron estadísticamente significativos ($p > 0,05$). En este estudio las elevadas concentraciones de PCR se asocian con porcentajes aumentados de Hb A1c. Este hallazgo sugiere una asociación entre el control glicémico y niveles de PCR en individuos con diabetes establecida. La elevación en la concentración de la PCR en diabéticos no controlados, demuestra la predisposición a desarrollar eventos coronarios.

ABSTRACT

In individuals with Diabetes Mellitus type 2 (DM2), the inflammation markers are increased, this has been evidenced by the increment of the concentration of the C reactive protein (PCR), condition that can be given partly by the hyperglycemia and the formation of products glycosylated. The objective of this study was determine the relationship between the levels of PCR and the good metabolic control in diabetic type 2.

The study includes 300 individuals (25 - 90 years), controlled diabetics (n = 150) and not controlled (n = 150). The indicative approaches of a good metabolic control were, the percentage of hemoglobin glycosylated (HbA1c) <7% and PCR up to 1 mg/dL. By means of the test t of difference of stockings supposing unequal variances the two groups was compared.

The% HbA1c was significantly high ($p < 0,05$) in the not controlled diabetics ($X = 8,9\%$) compared with those controlled ($X = 6,4\%$). When confronting the results of the concentration of the PCR of the controlled diabetics ($X = 0,56 \pm 0,2$) and those not controlled ($X = 1,26 \pm 0,2$), significant differences were observed ($p < 0,05$). Those not controlled they showed the concentrations of PCR highest. The levels of each one of the parameters of the profile certain lipídico, were not statistically significant ($p > 0,05$). In this study the high concentrations of PCR associate with increased percentages of HbA1c. This discovery suggests an association between the control glycemic and levels of PCR in individuals with established diabetes. The elevation in the concentration of the PCR in not controlled diabetics, demonstrates the bias to develop coronary events.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un heterogéneo síndrome metabólico, caracterizado fundamentalmente por hiperglicemia sostenida debido a un déficit parcial o total de la insulina o por resistencia periférica o acción de la misma. Dentro de los tipos de diabetes, el 2, es habitualmente, una condición más insidiosa y se observa típicamente en sujetos maduros, de los cuales, alrededor del 80 % son obesos. Su expresión del fenotipo es el resultado de una predisposición genética conferida por un conjunto de genes, en su mayoría no del todo conocidos denominados "diabetogénes" (la concordancia entre gemelos homocigóticos es de alrededor del 95 - 100 %) y factores ambientales, como la nutrición y el sedentarismo. El sello característico es un grado variable de insulinoresistencia periférica y una disfunción secretora de la célula beta; ambos defectos tienen la misma importancia, y es probable, que uno y otro deban estar presentes para que la enfermedad surja. (*Monnier V. 2005*).

Desde el advenimiento de la terapia insulínica y el desarrollo de fármacos útiles en el control de la hiperglicemia extrema, se ha mejorado sustancialmente la expectativa de una aceptable calidad de vida del paciente con diabetes, sin embargo, solo un pequeño porcentaje de ellos logran mantener la glicemia dentro de límites considerados de referencia, lo que favorece la aparición de expresiones tardías de la enfermedad: retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis acelerada del paciente diabético (*Monnier V. 2005*).

Desde hace mucho tiempo se pensó que el origen de esta entidad se debía a la hiperglicemia crónica, pero no fue sino hasta 1993 cuando el DCCT (*Diabetes Complications Control Trial*) comprobó de manera inequívoca que el control estricto de la glicemia en pacientes diabéticos tipo 1 prevenía la aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad. A la fecha, toda la evidencia acumulada, apunta a que estos resultados pueden ser también extrapolados a los pacientes diabéticos tipo 2. Tradicionalmente la hiperglicemia crónica se ha considerado como la génesis directa de las alteraciones metabólicas y moleculares responsables de las manifestaciones tardías de la diabetes, debido, a varios procesos como la glicosilación no enzimática de las proteínas, la hiperinsulinemia, glucotoxicidad por la generación exagerada de sorbitol, y como se ha postulado recientemente, por un índice oxidación / antioxidación alterado, que conlleva a producción excesiva de radicales libres de oxígeno (RLO). (*Selvin, E. 2004*)

Para evitar los efectos adversos consecuentes de la hiperglicemia sostenida, investigadores de diversas latitudes han planteado la instauración del buen control metabólico del paciente diabético. Esto se valora fundamentalmente mediante la determinación de proteínas glicadas entre las que se destaca la hemoglobina glicosilada A1c, parámetro más representativo de la glicación no enzimática de proteínas; se origina mediante la unión de una molécula de glucosa al extremo amino-terminal de la cadena β de la hemoglobina A, que forma inicialmente una aldimina o base de Schiff (pre-HbA1c), para posteriormente, a través de un proceso de reordenamiento de Amadori, convertirse en una cetoamina estable o verdadera hemoglobina glicada.

El análisis del grado de control metabólico con HbA1c entre los pacientes con diabetes mellitus confirma que ésta, resulta ser un mejor índice de control metabólico en la población diabética, ya que refleja el estado glicémico en un período prolongado y puede llevar a prevenir los efectos deletéreos de la hiperglucemia. (*Yudkin J. 2000; Rahbar S. 2005*).

Las manifestaciones tardías, pueden estar relacionadas con una respuesta inflamatoria que inducen la liberación de citocinas inflamatorias, que a su vez, estimulan incremento de proteína C reactiva en estos pacientes, lo que incitan la adhesión de monocitos al endotelio y favorecen la estimulación de macrófagos, los cuales, a su vez, pueden estar asociados con el incremento en la concentración plasmática de PCR. (*Tan, K. 2004*).

Diversos mecanismos biológicos han sido propuestos para explicar la posible relación entre hiperglicémias crónicas y complicaciones cardiovasculares en diabetes mellitus ya que la glucosa puede reaccionar con muchas proteínas diferentes, causando alteraciones estructurales y consecuentemente daño de proteínas y de tejidos, cada alteración incluye la formación de productos finales de glicación avanzada los cuales pueden contribuir a las diferentes complicaciones en la diabetes.

La hipótesis fisiológica del proceso por el cual la hiperglicemia influye a enfermedad cardiovascular es considerada como un proceso gradual que ocurre en largos periodos de exposición hiperglicémias sostenidas, puede desencadenar procesos inflamatorios elevando las concentraciones de PCR (*Selvin E. 2004*).

Evidencias recientes sugieren que la inflamación juega un papel crucial intermediario en la patogénesis de la diabetes, promoviendo incrementos de la proteína C reactiva (PCR) y asociándola con hiperglicemia sostenida y resistencia a la insulina (*Pickup J, Dphil, Frcpath., 2004*).

La PCR, fue la primera proteína de fase aguda descrita y ha demostrado ser excelente marcador sistémico sensible a inflamación y daño tisular. Es una molécula polimérica no glicosilada constituida por cinco subunidades idénticas; pertenece a la familia de las pentatraxinas, proteínas dependientes de calcio. Se halla en muy bajas concentraciones en sangre, pero aumenta rápidamente luego de un estímulo, como por ejemplo, condiciones inflamatorias (*Mark B. 2003*).

En individuos con diabetes mellitus tipo 2 el proceso inflamatorio se halla aumentado, esto se ha evidenciado por el incremento de la concentración de marcadores de inflamación como PCR y de TNF, condición que puede darse en parte, por la hiperglicemia y la formación de productos glicosilados. (*Schram M. 2003*). Algunas características bioquímicas y clínicas como obesidad, hipertensión, aterosclerosis acelerada, dislipidemia, disfunciones en la hemostasis, entre otros, están relacionadas con los estados inflamatorios exhibidos en los pacientes diabéticos. (*Kriketos A. 2004*)

Otros estudios han relacionado hiperglicemia e inflamación demostrando disfunción endotelial y resistencia a la insulina. Uno de los mecanismos propuestos es el estrés oxidativo sobre el endotelio el cual promueve inflamación inducida por la hiperglicemia. El estrés oxidativo podría entonces, relacionarse con un control glicémico pobre, debido al incremento de expresión y secreción de citocinas proinflamatorias. (*Yudkin J. 2000; King D. 2003*)

Recientes estudios han reportado que elevadas concentraciones de PCR séricas, están asociadas con niveles altos de insulina, glucosa y HbA1c, sugiriendo un importante papel de la inflamación en la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa (*Tiejian W. 2002*).

El incremento de la HbA1c es un predictor establecido para el desarrollo de aterosclerosis en pacientes diabéticos. El acopio de evidencias indica que los vínculos entre inflamación e hiperglicemia pueden proporcionar información diagnóstica valiosa de considerable utilidad clínica. En este contexto, la inflamación crónica recientemente ha surgido como un nuevo determinante fisiopatológico para el pronóstico de las complicaciones de la DM. (*Schillinger M. 2003*).

La presente investigación, contribuye a acrecentar los resultados obtenidos por otros investigadores en la línea: Clínico-Genético-Molecular en Dislipoproteinemias. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Ciencias. Este trabajo forma parte del proyecto aprobado y financiado por Vicerrectoría Académica “Evaluación de los radicales libres, del estado de los antioxidantes totales y de la asociación del polimorfismo de la apolipoproteína E con los lípidos plasmáticos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2” (Código N°. 1381)

1. MARCO TEÓRICO

1.1 DIABETES MELLITUS

Es un síndrome caracterizado por la presencia de hiperglicemia, causado por alteraciones en la secreción de insulina, de su acción o de ambos y que se asocia a alteraciones concomitantes del metabolismo graso y proteico (metabolismo intermediario); y su expresión más severa conlleva a la cetoacidosis; y luego de varios años puede producir complicaciones en diversos órganos tales como la retinopatía, la neuropatía, nefropatía y la arteriosclerosis. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos incluyen la destrucción auto inmune de las células β , la disminución en la secreción de insulina y las anomalías que resultan de la resistencia o la acción de la insulina. Las dos últimas pueden coexistir en un mismo paciente. (*Wyngaarden J. 2004; Orrego A. 2004*)

La historia de la diabetes se remonta a la dinastía XVIII de Amenofis II de Egipto en el año 1536 A.C. en los papiros de Ebers se describió una enfermedad consistente en pérdida de peso, poliuria y polifagia. En el siglo V A.C el médico Indú Sushruta, también describió sobre un síndrome similar y mencionó la orina dulce. No fue hasta el siglo I D.C cuando Areteo de Capadocia en Grecia, denominó este síndrome como Diabeneim, lo cual significaba “sifón” en la orina de los diabéticos. (*Orrego A. 2004*)

Thomas Willis, en 1600, describió la orina como dulce y Cullen, en 1776 le dio el nombre de mellitus diferenciándola de la diabetes insípida. Los científicos Minkowsky y Von Mering, en 1889, encontraron que el origen de la diabetes era pancreático y no renal. En 1901 Opie le atribuyó el origen a alteraciones de los islotes de Langerhans. Al inicio del siglo XX, dos investigadores demostraron que un extracto pancreático era capaz de disminuir la glucemia (Zuelseer y Paulesco) pero sus investigaciones no fueron difundidas. (Orrego A. 2004)

Solo hasta 1921, en Toronto, Canadá, Frederic Banting y Charles Best, el primero un ortopedista y el segundo un estudiante de medicina, encontraron un extracto el cual inyectado en perros pancreatectomizados producía una disminución de glucosa circulante; este extracto inicialmente lo denominaron isletina pero luego lo llamaron insulina. (Wyngaarden J. 2004; Orrego A. 2004)

Los departamentos de sanidad de 32 estados europeos y las asociaciones europeas con diabetes, conjuntamente, con la oficina europea de la OMS han elaborado un documento estratégico de política sanitaria, *the saint vincent declaration*, que declara formalmente a la diabetes mellitus (DM) como un problema sanitario de mayor importancia que afecta a la salud y bienestar de un número extraordinario de ciudadanos, responsable de enfermedad prolongada, incapacidad y muerte prematura. (Miralles J, Leiva A., 2001)

La diabetes mellitus está reconocida como un problema de salud pública importante. Su prevalencia aumenta cada vez más, en nuestro medio, la prevalencia se encuentra entre 7 y 9 % y es causa de un porcentaje importante de morbimortalidad en las estadísticas de los países.

Los diabéticos tienen entre 4 y 40 veces más probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y es la causa de la mayoría de los casos de ceguera en personas entre 30 y 50 años; la mitad de los trasplantes renales se efectúan en diabéticos y es la causa del 75% de las amputaciones no traumáticas en los miembros inferiores. (Orrego A. 2004)

En Colombia la DM figura entre las primeras diez causas de consulta ambulatoria y de egresos hospitalarios en la población mayor de 45 años. La DM es una enfermedad crónica e incurable que si es mal manejada puede producir serias complicaciones. Actualmente la evidencia demuestra que estas complicaciones pueden ser prevenidas en buena medida mediante un control de la enfermedad. Entonces, la expectativa de vida del paciente diabético, en comparación con individuos no diabéticos, es menor cuanto mas temprano sea la aparición de la diabetes. (Chalem F., 2005)

La DM tipo 2 es mas frecuente en mujeres o en hombres según los países, y aumenta con la edad del individuo. Su desarrollo se ve influido positivamente por diferentes factores: gravedad, duración y tipo de obesidad (visceral o con índice cintura-cadera elevado), inactividad física, dieta con elevado aporte calórico, residencia en hábitat urbano, occidentalización en el tipo de vida en países en vía de desarrollo. La incidencia de este tipo de diabetes es difícil de valorar por el carácter solapado de su historia natural. (Chalem F., 2005)

1.1.1 Generalidades de la insulina

Los islotes pancreáticos o de Langerhans están constituidos por un mosaico celular con varios tipos de células que segregan distintas hormonas. En dichos islotes se han caracterizado, al menos cuatro tipos celulares distintos: las células alfa (o células A), las beta (o células B), las delta (o células D) y las células PP (o células F), productoras, respectivamente, de glucagón, insulina, somatostatina y polipéptido pancreático. A su vez la distribución de tales células dentro del islote es característica de cada una de ellas, las células A ocupan la periferia, las B el interior y entre las dos están las D y las PP. (*Herrera E. 1991*)

1.1.2 Bioquímica

Esta hormona fue aislada por Banting y Best en 1921. La insulina es una proteína que tiene un peso molecular de 5.734 daltons, y esta formada por dos cadenas polipeptídicas, la A y la B, de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente. Las dos cadenas están unidas entre si por dos puentes disulfuro intercatenarios que conectan A7 a B7 y A20 a B19, existiendo un tercer puente disulfuro intercatenario que conecta los residuos 6 y 11 de la cadena A. Hay determinadas regiones de la molécula que se han conservado, como es el caso de los tres puentes disulfuro, los residuos hidrofóbicos en el extremo carboxilo terminal de la cadena B y las regiones amina y carboxilo terminales de la cadena A. La sustitución química de estas regiones y el estudio de la actividad biológica de la molécula resultante, ha permitido establecer la zona de la molécula que es imprescindible para su actividad biológica. Es decir, lo que podría denominarse su sitio activo. (*Herrera E. 1991; Lehninger A. 1998*)

1.1.3 Biosíntesis

En 1969 Steiner demostró que la insulina constituía un fragmento de una proteína precursora de mayor tamaño, a la que denominó proinsulina. Dicha proteína tiene un peso molecular de 9000 daltons, esta formada por 86 aminoácidos. Por proteólisis se separa del denominado repetido de conexión, o péptido C, quedando la molécula de insulina madura, con actividad biológica. En realidad los ribosomas no sintetizan insulina ni proinsulina, sino una molécula precursora aun mayor.

La preproinsulina que tiene 23 aminoácidos más que la proinsulina y un peso molecular de unos 11500 daltons. Cuando la preproinsulina sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso alcanza el lumen de este el fragmento de 23 aminoácidos es separado por acción de proteasas dando lugar a la proinsulina, la cual es reconocida por receptores presentes en el retículo endoplasmático. Junto con las proteasas es englobada en pequeñas vesículas, que son transportadas al aparato de Golgi, donde se fusionan con las cisternas para dar lugar a nuevas vesículas cuyas membranas están recubiertas de una proteína denominada clatrina. Cuando dichas vesículas alcanzan el punto mas alejado del aparato de Golgi, se separan de el formando los gránulos de secreción revestidos, en los cuales las proteasas comienzan a separar el péptido C de la molécula de proinsulina para formar insulina. Este proceso va acompañado de la pérdida del revestimiento de clatrina y el resultado es la formación de gránulos de secreción no revestidos que contienen mayoritariamente insulina y péptido C. Tales gránulos se fusionan con la membrana celular, liberando a los capilares sanguíneos su contenido. (Herrera E. 1991; Lehninger A. 1998)

1.1.4 Secreción

Mediante la interacción de proteínas contráctiles, del tipo de la tubulina, la actina y la miosina, con consumo de ATP y la participación de iones calcio en el sistema de microtubulos y microfilamentos, los gránulos de secreción van migrando hacia la membrana celular. Para la secreción la membrana de los gránulos se fusiona con la membrana plasmática de la célula beta y el contenido es segregado sin que llegue a romperse dicha membrana.

No toda la insulina sintetizada en la célula β termina segregándose a la sangre, ya que en su ruta hacia la membrana celular, algunos gránulos se fusionan con lisosomas cuyas enzimas hidrolíticas degradan la hormona. *(Herrera E. 1991)*

El estímulo mas importante de la secreción de insulina, es el de la glucosa, comportándose la célula β como un glucostato sensible a pequeñas variaciones de la concentración de glucosa en sangre. Tras un incremento de los niveles de la glucosa en sangre, la célula β responde en segundos, aumentando la secreción de insulina.

Esta fase dura unos cinco-diez minutos, tras los cuales disminuye la salida de insulina del páncreas y se inicia una segunda fase en la que la secreción hormonal aumenta de forma mas lenta y gradual, terminando en seguida cuando los niveles circulantes de glucosa se normalizan. Se piensa que estas dos fases reflejan la existencia de dos acervos intracelulares de insulina, de forma que en la primera se segregaría la insulina ya presentes en los gránulos maduros, mientras que la segunda sería el reflejo del estímulo simultaneo de la síntesis y secreción de la hormona.

Existen también otros metabolitos que estimulan la secreción de insulina siempre que haya unas cantidades mínimas de glucosa presente. Es el caso de otros monosacáridos metabolizables por la célula β (manosa, fructosa). La ingestión de dietas ricas en proteínas también aumenta la secreción de insulina. Los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos estimulan también la secreción de insulina.

Por otro lado la secreción de insulina se ve afectada también por numerosas hormonas agonistas del tipo alfa (adrenalina y somatostatina), en tanto que es estimulada por los agonistas del tipo β y otras hormonas que como ellos incrementan los niveles intracelulares de AMPc. Es el caso de las hormonas gastrointestinales. (Herrera E. 1991)

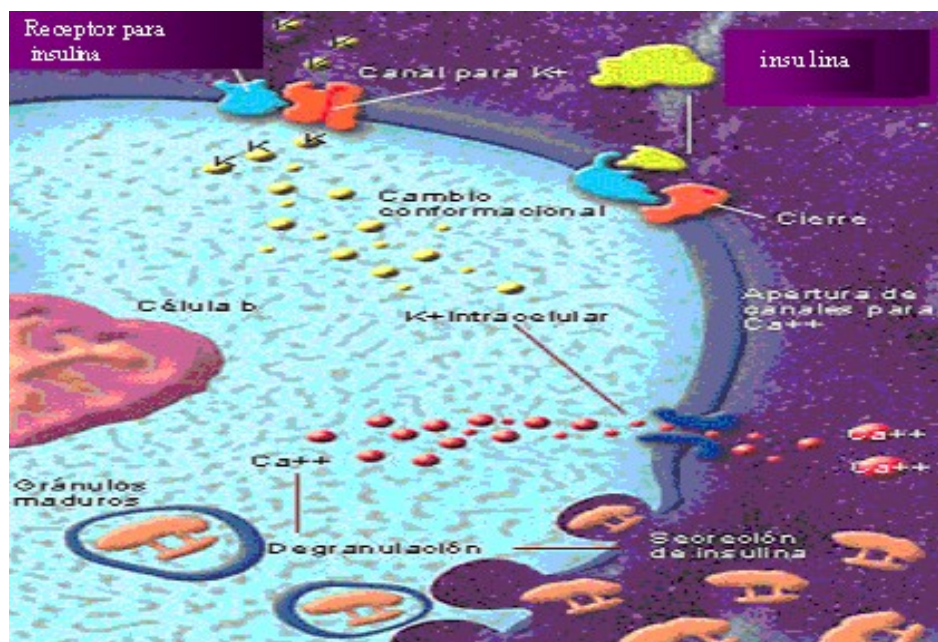


Figura 1. Secreción de Insulina. La glucosa estimula la secreción de insulina al unirse con receptores específicos en la membrana de las células beta del páncreas. Tomado de www.medilegis.com/.../imágenes/DIABETES2.jpg

1.1.5 Metabolismo

La insulina no tiene proteína plasmática transportadora, por lo tanto, bajo condiciones normales, su vida media plasmática es menor de 3 a 5 minutos. Los principales órganos que intervienen en el metabolismo de la insulina son el hígado, los riñones y la placenta.

Una vez que la insulina se une a receptores específicos en la membrana celular, desencadena una secuencia de fosforilaciones sucesivas cuyo resultado es la expresión de genes que codifican para la síntesis de moléculas transportadoras de glucosa y enzimas que intervienen en la formación de glicógeno. (*Lehninger A 1998; Stryer L. 1.990*)

1.1.6 Efectos de la insulina

De forma general cabe decir que la insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica del organismo. A su vez, aunque el hígado, el músculo y el tejido adiposo son los principales tejidos de la insulina, muchos otros tipos de células del organismo responden también a ella.

Produce efectos a corto y medio plazo sobre diferentes parámetros metabólicos, y de forma particular sobre numerosas enzimas. La mayoría de las enzimas cuya se ve afectada de forma rápida por la insulina están sometidas a control por fosforilación y desfosforilación, interconversión ésta sobre la que actúa la hormona.

Es posible diferenciar los efectos de la insulina en:

1. Efecto sobre el transporte de membranas.

El transporte al interior celular de la D- glucosa y de otros monosacáridos con configuración similar en las posiciones C1-C3, tales como la galactosa, se realiza mediante difusión facilitada.

La insulina estimula el transporte de glucosa y de los azúcares relacionados con ella en gran número de tejidos, elevando el número de transportadores. En el hígado, sin embargo la insulina actúa por un mecanismo distinto que consiste en inducir la transcripción de la glucoquinasa, enzima que fosforila la glucosa a glucosa-6-fosfato, con lo que la concentración intracelular de glucosa se mantiene muy baja y se favorece su captación del exterior celular. La insulina facilita también la captación de aminoácidos, particularmente en el músculo, y el movimiento a través de la membrana celular de potasio, calcio y fosfato inorgánico.

2. Efectos sobre el metabolismo de la glucosa

La insulina estimula prácticamente todas las vías de utilización de glucosa y como consecuencia inmediata induce su consumo por los diferentes tejidos e inhibe su producción por el hígado. Incrementa la glucólisis hepática al aumentar la actividad y el número de moléculas de las enzimas claves de esta vía. También activa las enzimas que participan en la vía de las pentosas, estimulando así esta derivación de la glucólisis. Por otro lado disminuye la actividad de la glucosa-6-fosfato en hígado, con lo que impide la salida de glucosa de este órgano. Así pues la insulina estimula prácticamente todas las vías de consumo tisular de glucosa: la glucogénesis, la glicólisis y la vía de las pentosas; e inhibe las de su producción, la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

3. Efectos sobre el metabolismo lipídico.

La insulina estimula la lipogénesis por mecanismos que están íntimamente asociados a su efecto facilitador del consumo de glucosa. Facilita el aporte de acetil-CoA y de NADPH, productos derivados de forma indirecta de la glicólisis y de la vía de las pentosas y que constituyen respectivamente el sustrato y la coenzima principales para la lipogénesis.

A su vez, favorece el aporte de glicerol-3-fosfato a partir de glucosa y con ello estimula la esterificación de los acil-CoA para sintetizar triglicéridos. Por otro lado la insulina facilita la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, facilitando la formación de citrato.

Por otro lado la insulina inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, actuando sobre la triacilglicérido lipasa sensible a las hormonas. A su vez afecta de forma variable la síntesis de las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos de origen hepático, las VLDL, proceso que depende también de la situación nutricional y de otros factores.

4. Efecto sobre el metabolismo de las proteínas.

La insulina estimula la síntesis proteica e inhibe su degradación; es decir, tiene un efecto anabólico sobre las proteínas. Este efecto se produce bien a nivel de la traducción de la mRNA específicos, bien a través de cambios en los propios mRNA ya sintetizados.

5. Efectos sobre la replicación celular.

En cultivos celulares la insulina estimula la proliferación celular, potenciando la acción de numerosos factores de crecimiento. Por ello y porque se ha demostrado de forma directa en tejidos fetales, se piensa que la insulina participa en el control del crecimiento in vivo. (*Herrera E. 1991; Lehninger A. 1998*)

1.1.7 Receptor y mecanismo de acción de la insulina

Prácticamente todos los efectos de la insulina se inician por su interacción con receptores específicos de la membrana plasmática de las células diana. Tras la unión de la insulina a sus receptores, se desencadena una secuencia de acontecimientos que llevan a la aparición de sus efectos característicos.

El receptor de insulina es una proteína heterotetramérica, constituida por dos subunidades alfa y dos beta. Las primeras se encuentran en el exterior celular y cada una posee un dominio donde se une la molécula de insulina. Las subunidades beta tienen un lado extracelular, por donde se enlazan a las subunidades alfa, un dominio transmembrana y una región intracelular la cual posee actividad tirosina cinasa. (*Herrera E. 1991*)

Cuando la insulina se une a su receptor facilita la fosforilación de dicha tirosina cinasa a expensas de la hidrólisis del ATP.

Esta fosforilación desencadena la estimulación de la propia actividad tirosina quinasa sobre otros sustratos, dando lugar a una serie de reacciones de fosforilación que podrían conducir ya a algunos de los efectos biológicos de la hormona. *(Herrera E, 1991)*

Si la fosforilación tiene lugar sobre los residuos de treonina o de serina del receptor insulínico, lo que ocurre es una disminución de la acción insulínica, ya que se trata de un mecanismo normal de retroalimentación negativa. Los pacientes con resistencia a la insulina (obesos), exhiben una elevada tasa de fosforilación de los residuos de serina en el receptor insulínico, junto con una pobre fosforilación de tirosina.

La subunidad activada promueve la fosforilación de varias moléculas adyacentes a su extremo terminal conocidas como SR11. Estos por su parte intervienen en una cadena de fosforilaciones sucesivas de proteínas intermediarias entre ellas diversos tipos de cinasas de proteína (enzimas encargadas de la partición) como la proteincinasa B y la proteincinasa C, que además de promover la traslocación de GLUT-4 a la membrana de las células participan en la activación de moléculas modificadoras de la expresión genética. *(Stryer L. 1.990)*

La insulina al unirse a los receptores induce en ellos cambios conformacionales, así como su migración y agregación en la membrana celular lo cual facilita su movimiento hacia huecos revestidos de clatrina y la formación de vesículas endosómicas que se internalizan y se fusionan con los lisosomas.

Los receptores pueden ser también degradados pero en su mayor parte son reciclados a la superficie plasmática para ser reconocidos de nuevo por otras moléculas de insulina e iniciar el proceso. La degradación del receptor se acelera cuando los niveles circulantes de la hormona son elevados y ello da lugar a una reducción de su número, que implica a su vez una reducción de la sensibilidad hormonal (resistencia insulínica). (Herrera E. 1991)

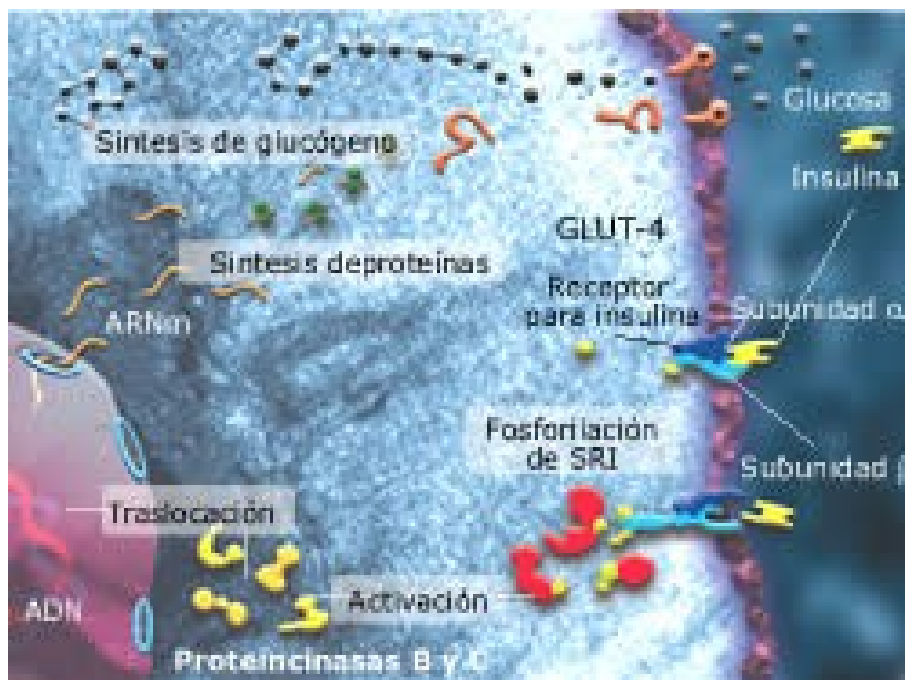


Figura 2. Una vez que la insulina se une a receptores específicos en la membrana celular, desencadena una secuencia de fosforilaciones sucesivas cuyo resultado es la expresión de genes que codifican para la síntesis de moléculas transportadoras de glucosa y enzimas que intervienen en la formación de glucógeno. Tomado de www.medilegis.com/.../diabetes2.htm

La insulina controla el consumo y la movilización de compuestos energéticos en el estado postprandial gracias a sus diversos efectos sobre las células sensibles a la hormona.

Su efecto central es permitir y regular la entrada de glucosa a las células, en particular del hígado, tejido graso y músculo, para su utilización ya sea en la vía oxidativa en la cual da lugar a energía, agua y dióxido de carbono, o no oxidativa, en la que la glucosa es almacenada como glicógeno hepático o muscular.

La captación de glucosa inducida por la insulina involucra diversos transportadores de glucosa y se acompañan de un incremento paralelo en la tasa de oxidación y utilización de la misma. En las células musculares y en el tejido adiposo la sensibilidad de estos procesos a la acción de la insulina depende, en alto grado, de la concentración local de otras hormonas (glucagón, hormona de crecimiento) y de algunas pequeñas moléculas, como AMPc, TNF y ácidos grasos libres circulantes. (*Kaplan L. 1982*). La sensibilidad de la insulina puede definirse en términos sencillos como la relación entre el grado de utilización de glucosa plasmática y los cambios en la concentración de la hormona.

Por otro lado esta hormona facilita la síntesis de diacilglicerol a partir de los fosfatidil-inositoles de la membrana, el cual es un activador de la proteína cinasa C, que a su vez es un poderoso efector de la actividad celular. En adipositos se ha demostrado también que la insulina produce una rápida y transitoria activación de la fosfolipasa C, enzima que cataliza la formación de inositol trifosfato, que puede inducir a su vez la liberación del calcio almacenado dentro de la célula. Además la insulina inhibe mediante desfosforilación la actividad de la fosfolipidometiltransferasa, enzima que puede actuar como agente transductor de señales mediadas por receptores celulares. (*Kaplan L. 1982*)

De cualquier forma la activación de la tirosina cinasa del receptor de insulina parece ser la señal inicial en la acción de esta hormona. A continuación y como consecuencia de dicha activación, se generan una serie de mensajeros intracelulares que son los responsables directos de los distintos procesos biológicos afectados por esta hormona. (*Herrera E, 1991*)

1.1.8 Proteínas transportadoras de glucosa

La oxidación de la glucosa es una fuente importante de energía para muchas células del cuerpo y en especial es esencial para la función del cerebro. Ya que las membranas celulares son impermeables a moléculas hidrofílicas como la glucosa, todas las células requieren proteínas transportadoras para transportar glucosa a través de las membranas bilipídicas hacia el citosol.

Mientras que el intestino y el riñón tienen un cotransportador dependiente de energía Na-glucosa; todas las otras células cuentan con transportadores independientes de energía que facilitan la difusión de la glucosa desde concentraciones altas a concentraciones menores a través de las membranas celulares.

Se han descrito al menos cinco transportadores facilitadores de glucosa, los cuales tienen diferentes afinidades por ella. Se han denominado GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 y GLUT5, en donde los números se refieren al número de su identificación.

Las GLUT1 están presentes en todos los tejidos. Parece mediar la captación basal de glucosa, ya que tienen una afinidad muy alta por esta, por lo que pueden transportar la glucosa a concentraciones relativamente bajas como las que se encuentran en el estado basal.

Por esta razón son un componente importante del sistema vascular cerebral (barrera hematoencefálica) para asegurar el transporte adecuado de la glucosa plasmática al SNC.

Las GLUT3 que también se encuentran en todos los tejidos son el principal transportador de glucosa en la superficie de la neurona. Asimismo tiene afinidad muy alta por la glucosa y se encargan de transferirla desde el LCR a las neuronas.

En contraste las GLUT2 poseen muy baja afinidad por la glucosa y parece actuar como transportador solo cuando los valores de glucosa son relativamente altas como en el caso postprandial. Es el mayor transportador de glucosa en las células β pancreáticas y los hepatocitos, de manera que la difusión de la glucosa hacia estas células se facilita solo cuando existe hiperglicemia. Este proceso evita la captación hepática de glucosa o la descarga inapropiada de insulina durante el estado basal o en ayuno.

Las GLUT4 se encuentran en dos de los principales tejidos blanco de la insulina: músculo esquelético y tejido adiposo. Parece estar secuestrada primordialmente dentro de un compartimiento intracelular de estas células y no es capaz de funcionar como transportador de glucosa hasta que una señal de la insulina, trasloca al GLUT4 hacia la membrana celular, donde facilita la entrada de glucosa hacia estos depósitos después de la comida.

Las GLUT5 se expresan en el borde de cepillo de las células del intestino delgado y sus propiedades bioquímicas sugieren que es principalmente un transportador de fructosa.

1.1.9 Cambios metabólicos en la diabetes

El papel central que tiene la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas se pone claramente de manifiesto en el análisis de las consecuencias de su deficiencia en humanos.

Los efectos antilipolítico y lipogénico de la insulina desaparecen en su ausencia, por lo que aumentan en sangre los niveles de ácidos grasos libres y se facilita así su captación y oxidación por el hígado. También la activa lipólisis que se presenta en situaciones de hipoinsulinismo, incrementa la llegada al hígado de glicerol, que tras su activación a glicerol-3-fosfato es utilizado también como sustrato gluconeogénico o para la esterificación de los acil-CoA en la síntesis de triacilglicéridos.

La cetogénesis se activa como consecuencia indirecta de la beta-oxidación intensificada de los ácidos grasos dando lugar a un incremento de los niveles circulantes de beta-hidroxibutirato y acetoacetato.

El organismo compensa este incremento de ácidos orgánicos circulantes acelerando la eliminación de CO₂ por vía respiratoria, pero en condiciones de prolongada deficiencia insulínica se llega a desarrollar una acidosis metabólica, que puede terminar en el coma diabético y la muerte del paciente. (*Herrera E, 1991*)

1.1.10 Clasificación

Para la investigación epidemiológica y clínica y para el manejo clínico de la diabetes es necesario disponer de un sistema apropiado que tenga la capacidad de identificar y diferenciar las formas variadas y las etapas de la enfermedad.

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la salud (OMS) en 1999 clasificaron la diabetes basándose fundamentalmente en su etiología y en las características fisiopatológicas, e incluyendo además, la posibilidad de describir la etapa de la historia natural en la cual se encuentra la persona, clasificándola en cuatro categorías:

- **Diabetes mellitus tipo 1**

La diabetes mellitus tipo 1 resulta de la destrucción de las células β mediada inmunológicamente. Los marcadores de la destrucción inmune incluyen los autoanticuerpos contra los islotes (ICAs), los autoanticuerpos contra la fosfatasa de la tirosina IA-2 y IA-2B. Existe además asociación con elementos del HLA, principalmente con el HLA-DQA y DQB; además de los HLA DR.

La velocidad de destrucción de las células β es muy variable, puede ser rápida y expresarse en la niñez o puede ser lenta que se exprese en la edad adulta. Sin embargo, en ocasiones no se puede detectar ningún tipo de anticuerpos y no hay más remedio que considerarla idiopática.

- **Diabetes mellitus tipo 2**

La DM2 es causada por la interacción de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen es probablemente genético pero que empeora con los malos hábitos de vida, y de una incapacidad de la célula β para responder a la mayor demanda de insulina que dicha resistencia genera. Este defecto de la célula β puede tener también un origen genético aunque recientemente se ha demostrado que puede ser producido por una malnutrición intrauterina.

En todo caso, ambos fenómenos (resistencia y defecto en la producción de insulina) están presentes a lo largo de la historia natural de la DM2. Se calcula que cuando se diagnostica la DM2 generalmente la resistencia a la insulina ha aumentado 70% y la función de la célula β se ha perdido en 50%. Una vez que se produce hiperglicemia, el mismo exceso de glucosa puede empeorar tanto la resistencia como la producción de insulina por un efecto tóxico que se conoce como glucotoxicidad y que también puede ser asociado por el exceso de ácidos grasos libres (lipotoxicidad). En esta forma se genera un círculo vicioso donde mas hiperglicemia ocasiona menor capacidad para corregirla.

- **Diabetes mellitus gestacional**

Diabetes mellitus gestacional (DMG). La diabetes que suele aparecer durante la segunda mitad del embarazo se considera todavía como un tipo aparte, y es el resultado de un incremento en la resistencia a la insulina causado por hormonas diabetógenas como el lactógeno placentario en una mujer que probablemente tiene una predisposición genética a desarrollar DM2.

Sin embargo, la clasificación incluye bajo el tipo de DMG todo estado diabético que se diagnostique durante cualquier periodo del embarazo, porque el manejo es similar y compromete la salud tanto de la madre como del hijo. De hecho, con alguna frecuencia se encuentran anticuerpos positivos indicando la presencia de una DM1 latente.

- **Otros tipos de diabetes**

El resto de causas de diabetes, incluyendo las secundarias, se agrupan bajo el término de “otros tipos” cuya frecuencia es muy baja. Se destacan:

- Los diferentes tipos de MODY (diabetes de la edad madura que aparece en el joven) que se caracterizan por tener un patrón de herencia dominante y por presentarse en jóvenes con grados variables de intolerancia a la glucosa. Se han identificado varios defectos genéticos que producen alteraciones en la transmisión de las señales que conducen a la liberación de la insulina como los defectos de la glucocinasa.
- La diabetes fibrocalculosa, probablemente relacionada con malnutrición que se caracteriza por la presencia de calcificaciones pancreáticas en jóvenes muy delgados con diabetes que requiere dosis altas de insulina pero que no demuestra tendencia a la cetosis. En Colombia se han descrito más de una docena de casos.
- Entre las endocrinopatías se incluyen el síndrome de Cushing y la acromegalia que pueden ser curados, con lo cual suele desaparecer la diabetes en la mayoría de los casos, pero no siempre.

- Los medicamentos que se incluyen en la lista de drogas y tóxicos usualmente alteran la tolerancia a la glucosa solamente cuando se usan en dosis muy altas. Sin embargo, los glucocorticoides, aun en dosis bajas, pueden poner en evidencia una DM en individuos predispuestos y por ello siempre que se inicie una corticoterapia se debe vigilar la glicemia. (*Chalem F., 2005*)

1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es una condición heterogénea que no puede atribuirse a un solo mecanismo patológico; se caracteriza por varias anormalidades metabólicas, incluyendo una función deficiente de las células β y la resistencia a la insulina en los músculos esqueléticos, el tejido adiposo y el hígado.

Estas anormalidades causan hiperglicemia crónica y, a largo plazo, complicaciones graves. Combinados estos defectos se perpetúan a sí mismos y con el tiempo se agravan progresivamente. Se considera a la resistencia a la insulina como uno de los mecanismos subyacentes al desarrollo de la DM2.

La resistencia a la insulina reduce dramáticamente la absorción de glucosa en el tejido periférico y causa una sobreproducción de glucosa por el hígado. Ambos defectos contribuyen a mantener la hiperglicemia en pacientes con DM2.

En etapas tempranas del proceso de la enfermedad, la resistencia a la insulina ya está presente y los pacientes son hiperinsulinémicos aunque no hiperglicémicos. Sin embargo, con el tiempo los mecanismos compensatorios fallan y los pacientes progresan a una DM2 manifiesta, cuyo primer trastorno es la ausencia de la primera fase de secreción de la insulina. (Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004)

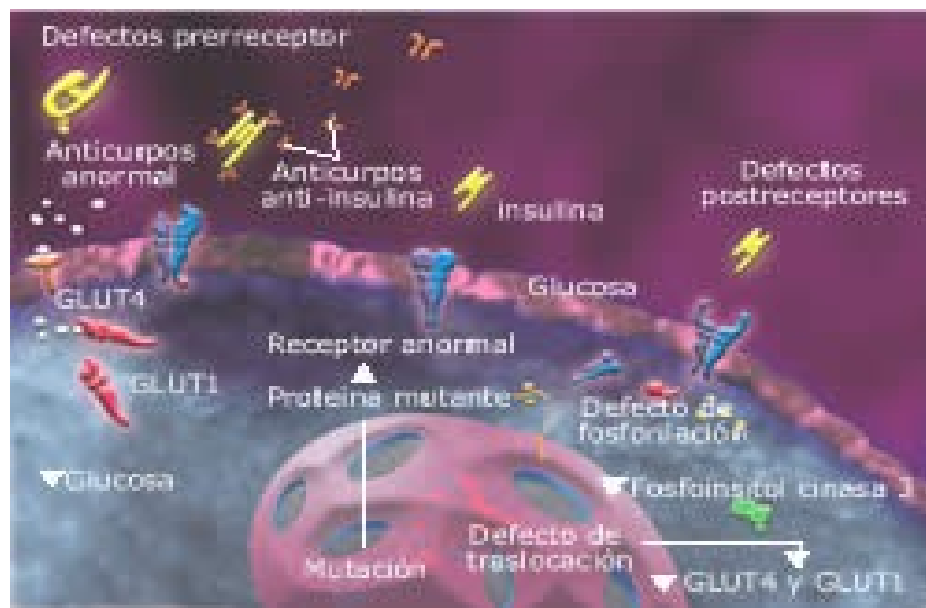


Figura 3. Ilustración de los distintos mecanismos de resistencia a la insulina. La evidencia indica que en la mayoría de los casos, este trastorno obedece a defectos postreceptor. Tomado de www.medilegis.com/.../diabetes2.htm

Estos pacientes por lo general son adultos mayores de 40 años de edad y con algún grado de obesidad. No necesitan la insulina para sobrevivir, aunque su capacidad para secretarla tiende a deteriorarse con el tiempo y pueden necesitar tratamiento con insulina para alcanzar un control óptimo de la glucosa.

La cetosis rara vez acontece espontáneamente y en caso de presentarse es una consecuencia del estrés por un traumatismo o infección concomitantes. (Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004)

La genética de la DM2 es compleja y esta mal definida a pesar de la fuerte predisposición que tienen en estos pacientes. Esto probablemente se debe a la naturaleza heterogénea del padecimiento, así como la dificultad para excluir la contribución de los factores adquiridos que afectan la acción de la insulina y el control glicémico. (*Chalem F., 2005*)

1.2.1 Fisiopatología

Para mantener un nivel normal de glucosa deben acoplarse varios aspectos:

- a) estimulación correcta de secreción de insulina por las células β
- b) efecto correcto de la insulina sobre la supresión de la producción hepática de glucosa
- c) captación de glucosa periférica por acción de la insulina.

En la DM2 se encuentran las tres alteraciones: situación de insulinoresistencia periférica y hepática, que pueden preceder a la hiperglicemia y defecto secretor de insulina por las células β . En pacientes con hiperglicemia establecida, se observa una producción excesiva de glucosa hepática aun con niveles de insulina normales o aumentados.

No esta clara la naturaleza del defecto primario en la DM2. En la mayoría de los pacientes tipo 2 se nota una inestabilidad tisular a la insulina cualquiera que sea el peso, y esto se atribuye a varios factores interrelacionados.

Estos factores incluyen un presunto factor genético que se agrava con el tiempo por promotores adicionales de la resistencia a la insulina, como el envejecimiento, el estilo de vida sedentario y la obesidad visceral abdominal. Además existe una insuficiencia concomitante en la respuesta de las células β pancreática a la glucosa, un trastorno genético que se agrava debido al desplazamiento gradual de las células β como consecuencia del depósito de amiloide intraislote que se produce con el envejecimiento. Además la resistencia tisular a la insulina y el deterioro de la respuesta de la célula β a la glucosa parecen agravarse aun mas por la hiperglicemia sostenida, que parece inducir glucosamina y otros productos finales de hexosamina que tienden a restringir el transporte de la glucosa en el músculo y el tejido adiposo. La pérdida de la secreción de insulina por las células β no esta muy clara, aunque no hay déficit extenso de la masa de células, si hay una reducción de mas de 20% de la masa de células y la deposición de amiloide en los islotes pancreáticos.

Otros posibles mecanismos involucrados incluyen: disminución de la sensibilidad de las células β ante los niveles de glucosa y alteración de los GLUT-2 en las células β . La resistencia a la insulina se presenta desde las fases iniciales en los individuos obesos no diabéticos con anormalidad en la tolerancia a la glucosa, posteriormente se presentan un disminución de la tolerancia a la glucosa y mas tarde ocurre la elevación inequívoca de los niveles de glucemia inicialmente después de una comida (posprandial) y después en ayunas. Además puede existir un defecto en la función del receptor, en su traducción, transporte de glucosa y oxidación de la misma que colaboran a la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina ocurre casi en todos los órganos de la economía, pero la sensibilidad de los diferentes órganos no es igual, por lo cual la manifestación de esta puede variar entre los diferentes órganos y aun en las células efectoras. Ciertas vías intracelulares presentan diferente respuesta a la insulina, por lo cual los efectos de la insulina afectan en diferentes grados todos los procesos metabólicos conduciendo a una diversidad de alteraciones fisiopatológicas y clínicas. (*Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004*)

Es así como la resistencia a la insulina hepática es responsable de la hiperglicemia en ayunas, resultante de un exceso de producción de glucosa mediado por la gluconeogénesis y glicogenolisis. (*Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004*)

La resistencia a la insulina en el músculo esquelético y la grasa, resulta en la disminución en la captación de la glucosa luego de la ingestión de alimentos, produciendo principalmente la hiperglicemia posprandial. (*Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004*)

Una vez que la glucosa ingresa a las células musculares, puede seguir varias vías: 1) la producción de glucógeno inducida por la enzima glucógeno sintetasa o 2) la vía oxidativa hacia la producción de ATP, Co₂ y agua, vía del ciclo de Krebs inducido por varias enzimas sensibles a la insulina.

La primera vía (metabolismo no oxidativo) esta alterada en la DM tipo 2, primordialmente por modificaciones en la glucógeno sintasa.

La segunda vía (metabolismo oxidativo) aun cuando no parece ser el mecanismo principal, también se encuentra alterada. (Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004)

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos influyen también en la glucosa. El aumento de las concentraciones de los ácidos grasos libres al interferir con la oxidación de la glucosa por medio de la MalonylCoA y la carnitina palmitoyl transferasa 1, llevan a una disminución en la oxidación de resistencia a la insulina. Este mecanismo se encuentra alterado tanto en el hígado como en el músculo y la grasa. (Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004)

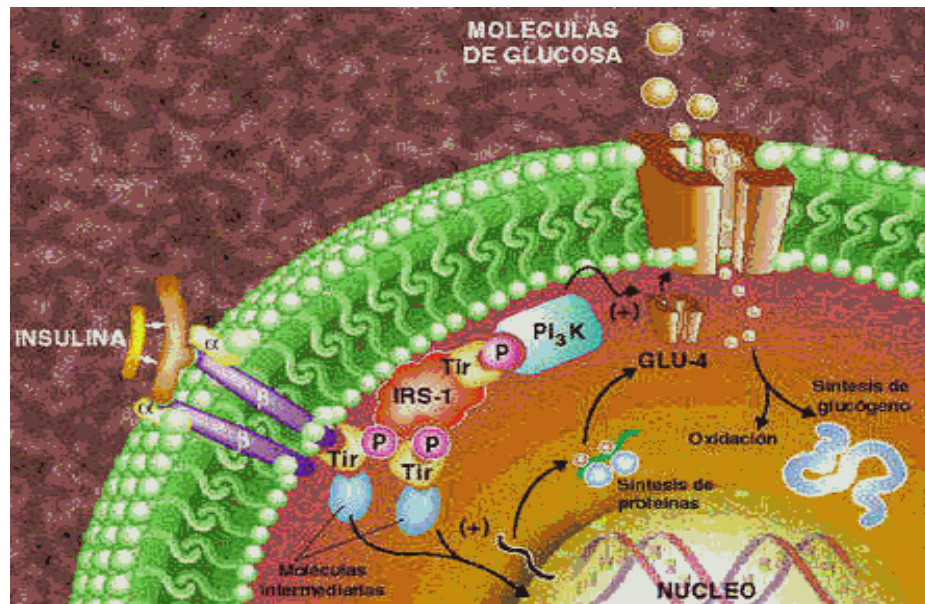


Figura 4. En la diabetes tipo 2 existe un defecto no identificado en la acción de insulina. Normalmente, la hormona se une a un receptor para inducir una cascada de fosforilaciones (P) en residuos de tirosina (Tir) de varias moléculas importantes (IRS, PI3K). Ello permite la translocación de transportadores de glucosa (GLU 4) y la expresión de genes determinada por la acción insulínica. Tomado de www.medilegis.com/.../diabetes2.htm

1.3 CRITERIOS DE DIAGNOSTICO PARA LA DIABETES MELLITUS

Los criterios de diagnóstico para la diabetes mellitus recomendados por la National diabetes data group (NDDG) y por la Organización mundial de la salud (OMS) son:

1. Síntomas de diabetes mas una glucosa plasmáticas casual \geq a 200mg/dL. Casual se define como cualquier hora del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la ultima comida. Los síntomas clásicos de la diabetes son: Poliuria, polidipsia y perdida de peso inexplicable.

2. Glucosa plasmática en ayunas \geq a 126 mg/dL. Ayunas se define como la no ingestión de alimentos durante al menos 8 horas.

3. Glucosa plasmática a las dos horas \geq a 200mg/dL durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe ser realizada como lo describe la OMS utilizando una carga de glucosa con 75g de glucosa disuelta en agua.

Estos criterios deben ser confirmados repitiendo la prueba en un día diferente cuando hay ausencia de hiperglicemia franca con un desequilibrio metabólico agudo. La tercera alternativa (prueba oral de tolerancia a la glucosa) no se recomienda para uso de rutina.

El comité de expertos reconoce un grupo intermedio de individuos cuyos niveles de glucosa a pesar de no cumplir con los criterios de diabetes son demasiado altos como para considerarlos normales. Por lo tanto las categorías para la glucosa plasmática en ayunas quedan así:

- Glucosa plasmática en ayunas menor de 100 mg/dL = glucosa en ayunas normal.
- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 100mg/dL y menor a 126 mg/dL = deterioro de la glucosa ayunas.
- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL = diagnostico provisional de diabetes.

Las categorías correspondientes cuando se utiliza la prueba oral de tolerancia a la glucosa son las siguientes:

- Glucosa a las dos horas post-carga menor a 140 mg/dL = tolerancia normal a la glucosa.
- Glucosa a las dos horas post-carga mayor o igual a 140 mg/dL y menor a 200 mg/dL = intolerancia a la glucosa.
- Glucosa a las dos horas post-carga mayor o igual a 200 mg/dL = diagnostico provisional de diabetes.

Los criterios revisados aun se basan en la medición de la hiperglicemia. Tanto la glucosa plasmática en ayunas como el valor de las dos horas post-carga en la prueba oral de tolerancia a la glucosa aportan información importante con relación al riesgo de enfermedad micro y macrovascular y los umbrales aproximados para el riesgo aumentado corresponde a aquellos de la retinopatía de acuerdo con los criterios ya revisados.

Los nuevos criterios tienen implicaciones para la estimación de la prevalencia de diabetes. Y en este caso, la glucosa plasmática en ayunas, como prueba única, debe ser utilizada para estimar la prevalencia comparativa entre diferentes poblaciones.

1.4 FACTORES DE RIESGO ESPECIFICOS

- Edad
- historia familiar
- etnia
- exceso de peso
- síndrome metabólico, sedentarismo
- patrón alimentario
- urbanización reciente
- peso al nacer
- glucemia alterada en ayunas
- diabetes gestacional (*Monnier V. 2005*)

1.5 DIAGNOSTICO

El diagnostico de diabetes se confirma mediante determinaciones de glicemia, que se realizan mediante situaciones de sospecha clínica o bien en estudios de detección sistemática (diagnostico de diabetes gestacional o estudios epidemiológicos). (*Librado D. 2004*).

Entre los motivos de sospecha que conllevan la necesidad más o menos imperiosa de confirmar una diabetes estarían, de manera preferente en el caso de DM1 la presencia de síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, polifagia, astenia) o de cetoacidosis. (*Librado D. 2004*).

En lo referente a la DM2 junto a los síntomas cardinales pueden surgir como elementos clínicos orientadores a una historia obstétrica sospechosa (macrosomía, mortalidad perinatal, complicaciones microangiopáticas específicas (retinopatía) aterosclerosis (infarto de miocardio), neuropatía (impotencia), determinadas infecciones (candidiasis, piodermatitis), obesidad y otras situaciones de descompensación metabólica hiperosmolar no cetósica. (*Librado D. 2004*).

1.6 COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Las complicaciones de la diabetes mellitus se dividen en:

1.6.1 Complicaciones agudas

La descompensación aguda y severa de la diabetes puede llevar a la persona a una cetoacidosis diabética (CAD) y/o a un síndrome hiperosmolar (SHO). La primera suele ocurrir en niños y jóvenes con DM1 y la segunda en adultos con DM2, pero puede ocurrir lo contrario y también pueden presentarse síndromes mixtos.

En general la persona que desarrolla una CAD tiene una mayor deficiencia de insulina y/o una gran producción de hormonas contrarreguladoras como el glucagón que se eleva bastante cuando hay infección aguda y severa. Por el contrario, la persona que desarrolla un SHO tiene suficiente insulina para impedir la cetosis pero no ha podido contrarrestar adecuadamente la deshidratación causada por la hiperglicemia y por ello permite llegar a niveles de osmolaridad muy altos.

En muchos pacientes la descompensación todavía no ha producido un clásico estado de CAD o de SHO pero si es evidente la inestabilidad clínica que requiere un manejo hospitalario, especialmente si la persona tiene intolerancia a la vía oral que le impide hidratarse. *(Guyton A. 1.994)*.

1.6.1.1 Fisiopatología

Dadas por un déficit relativo o absoluto de acción insulínica. La hormona esta encargada de bloquear la lipólisis en el tejido graso. Su ausencia conduce a activación de la lipasa, hormona sensible con producción elevada de ácidos grasos libres que viajan por la circulación y penetran al tejido.

En el hepatocito las condiciones metabólicas (disminución de la insulina, aumento de las hormonas contrarreguladoras) hacen que los ácidos grasos unidos a la proteína transportadora carnitina transferasa penetren al interior de la mitocondria en donde toman la vía de degradación hacia acetyl CoA y luego a cuerpos cetónicos. Simultáneamente produce activación de la cuatro enzimas involucradas en la gluconeogenesis lo cual conduce a la hiperproducción de glucosa a partir de intermediarios de tres carbonos.

El resultado final es hiperglicemia por gluconeogenesis hepática y por disminución de la captación periférica en el músculo, sumada a la producción exagerada de cuerpos cetónicos que conducen a disminución marcada del pH sanguíneo. *(Librado D. 2004)*

1.6.1.2 Signos y síntomas

En diabéticos tipo 2 el coma hiperosmolar hiperglicémico (CHH) puede ser un primer signo de diabetes en la mitad de los casos. Incluyen también incremento en la polidipsia y la poliuria, luego dan paso a signos de deshidratación como taquicardia, disminución de la turgencia de la piel, enoftalmos y en ocasiones ortostatismo, posteriormente vomito, dolor abdominal y alteraciones en el comportamiento. *(Guyton, 1.994)*.

1.6.2 Complicaciones crónicas

El desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes diabéticos ha sido tradicionalmente dividido en afecciones macrovasculares y microvasculares; las primeras predominan en el diabético tipo 2. *(Librado D. 2004)*.

1.6.2.1 Fisiopatología

Las complicaciones crónicas de la diabetes afectan casi la totalidad del organismo, principalmente los ojos, nervios, riñones, corazón, nervios, cerebro y miembros inferiores, afectando tanto la microcirculación como la macrocirculación. Los mecanismos que producen el compromiso de la circulación en los diabéticos son múltiples y más conocidos.

El cambio patológico más importante asociado a la diabetes es el aumento de la membrana basal capilar, el cual es observado en todos los tejidos del organismo y no sólo en el glomérulo y la retina. Este aumento es a expensas de acumulación de colágeno tipo IV y de diferentes componentes de carbohidratos. *(Guyton A, 1.994)*.

El engrosamiento de la membrana basal produce disfunción vascular por varios mecanismos. La disminución en las cargas negativas puede inducir exceso de filtración de los capilares, afectar el metabolismo de las células vasculares, inducir liberación de factores protectores.

Son cuatro los principales mecanismos involucrados en la génesis de las complicaciones:

- La vía del sorbitol y del mioinositol
- Alteraciones de oxidorreducción
- Activación del diacilglicerol (DCG) y la proteína C cinasa (PCK)
- La glucosilacion

Normalmente el exceso de glucosa en algunas células aumenta la actividad de la enzima aldosa reductasa, la cual reduce la glucosa a sorbitol con consumo de NADPH, este incremento de sorbitol se asocia con una disminución del mioinositol, disminución de la actividad de la Na/K ATPasa e incremento de las prostaglandinas vasodilatadores. Este mecanismo es responsable principalmente de alteraciones a nivel de los nervios periféricos y de producción de cataratas, en los demás órganos su efecto no esta tan claro. (*Orrego A. 2004*)

Un segundo mecanismo involucra la alteración en la relación NADH/NAD, reflejando una alteración en el estado de óxido-reducción. Este mecanismo esta asociado a otras vías metabólicas, puesto que puede ser iniciado por la vía del sorbitol y por si mismo aumentar los niveles de diacilglicerol. (*Orrego A. 2004*)

El tercer mecanismo, activación del diacilglicerol y la protein cinasa C, puede explicar muchas alteraciones inducidas por la hiperglucemia. La hiperglucemia incrementa la producción del diacilglicerol a través de la glucólisis, este incremento del diacilglicerol activa varias isoformas de protein cinasa C, las cuales inducen alteraciones en varias funciones, tales como: disminución de la actividad de la Na/K ATPasa, la regulación de la expresión de múltiples genes de proteínas principalmente de tipo contráctil y de la membrana basal. (Orrego A. 2004)

Uno de los mecanismos fisiopatológicos de mayor importancia y el más estudiado es la glucosilación no enzimática, sustancias con capacidad para interferir la síntesis de proteínas, la expresión del ADN y alterar la elasticidad vascular. Entre las enfermedades están: retinopatía, neuropatía, nefropatía, lesión vascular, problemas gastrointestinales y disfunción sexual. (Orrego A. 2004)

1.6.2.2 Retinopatía

Las complicaciones oftalmológicas son de alta prevalencia y severidad en el diabético, afecta a cerca de 45% de los enfermos con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo2). Durante los primeros cinco años del diagnóstico, prácticamente no se observan alteraciones en la retina. Aunque a nivel clínico no se observan cambios, pueden observarse cambios celulares y hemodinámicas. A nivel celular se observan pérdida progresiva de los pericitos, los cuales son las células de sostén del endotelio retinal, con áreas de hipoperfusión y áreas con hiperfiltración. Ambas alteraciones al progresar llevan a los cambios clínicos observados en la retinopatía. (Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004)

1.6.2.3 Neuropatía

El compromiso neurológico en la diabetes mellitus es múltiple. El SNC requiere de la glucosa como fuente fundamental de energía, solo después de un periodo de adaptación puede utilizar cuerpos cetónicos como fuente alterna de energía. Durante los periodos prolongados de hiperglicemia, la barrera hematoencefálica presenta algunas adaptaciones para disminuir la entrada de glucosa excesiva al SNC. La diabetes es uno de los factores mayores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, sus lesiones no difieren significativamente de las de los no diabéticos en su presentación. (Wyngaarden J. 1994; Orrego A. 2004)

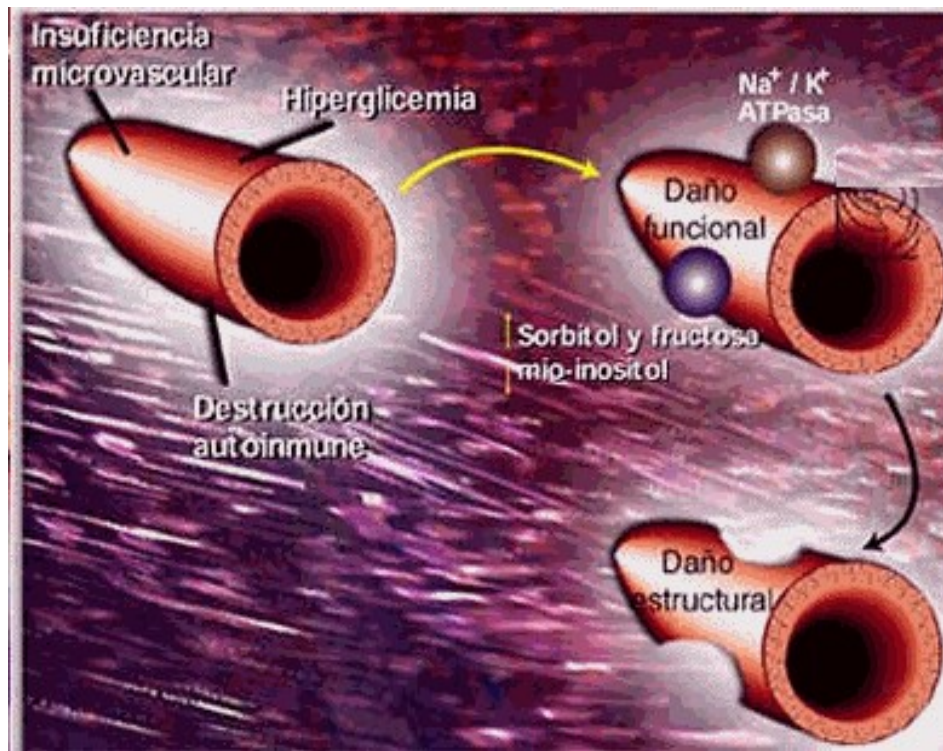


Figura 5. Patogénesis multifactorial de la degeneración nerviosa; La hiperglicemia ocasiona alteraciones en la vía del poliol, con aumento del sorbitol y fructosa y disminución del mio-inositol. Tomado de www.medilegis.com/..diabetes2.htm

1.6.2.4 Nefropatía

La nefropatía diabética es la primera causa de falla renal en la mayoría de los países. El primer cambio morfológico que se observa en los riñones de los diabéticos es el engrosamiento de la membrana basal glomerular, posteriormente se encuentra un engrosamiento del mesangio principalmente a expensas de la matriz mesangial.

Todas estas lesiones llevan a pérdida de la superficie de filtración glomerular que produce la disminución en la tasa de filtración glomerular. Pese a que la nefropatía continua siendo un problema de grandes proporciones, su incidencia en los últimos años ha disminuido, probablemente reflejando un mejor control en la glucemia y en la presión arterial. (*Orrego A. 2004*)

1.6.2.5 Lesión vascular

Los pacientes diabéticos presentan elevación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y disminución en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La glicosilación de las lipoproteínas de baja densidad, por efecto de los niveles elevados de glucosa circulantes, aumenta la capacidad aterogénica de tales sustancias. (*Librado D. 2004*).

El incremento de la degradación plaquetaria se debe a que las plaquetas desarrollan mayor sensibilidad a ADP, colágeno, ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y trombina. Por otra parte, hay menor actividad de antitrombina III, del activador tisular del plasminógeno, debido a la glicosilación de dichas moléculas. A todo lo anterior se suma el efecto proliferativo de la insulina sobre el músculo liso subendotelial y el resultado final, es una mayor tendencia al desarrollo y progresión de las placas del ateroma. (*Librado D. 2004*).

1.6.2.6 Pie diabético

Es una de las complicaciones más incapacitantes que se le presenta a la persona con DM. En la mayoría de los casos resulta de la coexistencia de neuropatía, EVP y de un trauma como causa desencadenante. Las úlceras siempre tienden a la cronicidad y severidad si no son tratados adecuadamente. Una úlcera que parece superficial puede estar comprometiendo tejidos profundos y hueso. Una lesión descuidada o mal tratada conduce a la gangrena o la amputación, especialmente si el paciente tiene un compromiso vascular periférico importante. *(Chalem F, 2005)*

1.7 CONTROL METABOLICO DE LA DIABETES

Parece comprobado, en diferentes estudios clínicos que el estricto control metabólico de la diabetes evita el desarrollo de complicaciones crónicas específicas, de lo que se deduce la importancia de tratar de conseguir el mejor control metabólico posible en todo paciente diabético.

Para analizar el grado de control y/o compensación de un diabético se consideran diferentes parámetros: a) valoración de su estado físico y síquico; b) estudio del perfil glicémico y determinación de la hemoglobina glicosilada; c) determinación de los valores lipídicos y d) factores de riesgo cardiovascular.

En el momento actual, en la valoración global del control metabólico de la diabetes el estándar de referencia, es la hemoglobina glicosilada. *(Chalem F, 2005)*

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos de la sangre y sirve para aprovisionar de oxígeno al resto de nuestras células y tejidos.

Esta proteína se une a la glucosa circulante por el torrente sanguíneo. El porcentaje de proteína unida a glucosa es lo que se denomina hemoglobina glicosilada (HbA1c). (*Rambar S. 2005*)

El descubrimiento de Balag, Allen, Schroeder en 1958, permitió demostrar que la cromatografía sobre resinas de intercambio de aniones de un hemolizado de glóbulos rojos, la existencia de tres hemoglobinas denominadas HbA1a, HbA1b, y HbA1c. (*Vincent, M. 2005; Rambar S. 2005*)

Al conjunto se las denomina como hemoglobinas glícósiladas, cuyo porcentaje es:

HbA1a	1,6%
HbA1b	0,8%
HbA1c	4%

Así, se pudo comprobar que la hemoglobina glicosilada tiene varias fracciones y, de ellas, la más estable, la que tiene una unión con la glucosa más específica es la fracción HbAc, comprobándose que es la que se encuentra en mayor proporción. (*Vincent, M. 2005; Rambar S. 2005*)

La HbA1c se diferencia de la HbA por la presencia de un grupo glucosídico ligado al aminoácido terminal de la cadena β de la valina, dando origen a la base de Schiff. Se le conoce como fracción lábil o fracción aldimínica que a través de un proceso de reordenación de Amadori se convierte en una cetoamina estable o verdadera HbA1c. (Vincent, M. 2005)

El conocimiento de los niveles de HbA1c tiene el potencial de ofrecer un criterio adicional para evaluar el estado metabólico de la glucosa en individuos normales y diabéticos. La gran ventaja es que una sola determinación de este parámetro, permite reemplazar varias determinaciones de glucosa en diferentes tiempos. (Vincent, M. 2005)

Este marcador ha dado a médicos una importante guía, usada como herramienta para determinar la relación entre la glicemia y el desarrollo de las complicaciones diabéticas. (Vincent M. 2005; Rambar S. 2005)

La HbA1c no se ve alterada por cambios agudos o recientes de las glucemias y depende de la concentración de glucosa del entorno y de la vida media de los glóbulos rojos en el organismo.

Como la vida media de estos hematíes es aproximadamente de 90-120 días, conocer como están “marcados” por la glucosa que circula junto con ellos nos indica como ha sido el control metabólico durante ese periodo de tiempo. Si bien el 50% aproximado del resultado depende de las concentraciones de glucosa durante las últimas 4-6 semanas. (Rambar S. 2005)

El Estudio de complicaciones prospectivas EURODIAB informó una asociación de HbA1c con marcadores inflamatorios de función endotelial en diabetes, tales marcadores incluyen la proteína C-reactiva (CRP), interleucina-6 (IL-6), y el factor de necrosis tumoral (TNF). (*Rambar S. 2005*)

Varios estudios han demostrado que concentraciones altas de HbA1c pueden predecir riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo tanto es importante mantener el control metabólico de la diabetes estable. (*Rambar S. 2005*).

1.8 PROTEINA C REACTIVA (PCR)

1.8.1 Generalidades de la PCR

La Proteína C reactiva (PCR) fue descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis en el laboratorio de la Universidad de Oswaid Avery, debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C somático del *Streptococo pneumonie*. Se observó que sueros de pacientes afectados con neumonía por neumococo precipitaban con el polisacárido C de la pared celular del microorganismo. Debido a esta reacción se bautizó este factor como proteína C reactiva (PCR). (Ridker P. 2000)

Posteriormente se comprobó que la reacción resultaba positiva no sólo en los casos de infección por neumococo, sino también, en presencia de procesos infecciosos, traumáticos y post-quirúrgicos; en 1941 se demostró que sus concentraciones guardaban paralelismo con el curso de la enfermedad. (DivoA. 1990).

La PCR fue la primera proteína de fase aguda en ser descrita y es un excelente marcador sistémico sensible a inflamación y daño tisular. En la actualidad se le considera como una de las proteínas plasmáticas que forman parte del sistema de defensa anti-inflamatorio, el cual es la primera línea capaz de neutralizar agentes inflamatorios, de minimizar el grado de daño hístico local, así como de participar en reparación y regeneración tisular. (Ridker P. 2001). Estructuralmente la PCR tiene algunas características de los anticuerpos y desempeña una función protectora importante al reaccionar con los polisacáridos de los microorganismos activando así la vía clásica del complemento antes de iniciar la producción de anticuerpos específicos. (Abbas A.1995)

Esta proteína pertenece a la familia de las pentatraxinas, proteínas ligando del plasma, dependientes de calcio. La molécula de PCR esta formada por un pentámero (con un peso molecular de aproximadamente 118 KD) compuesto de cinco unidades idénticas de polipéptidos no glicosilados, cada una contiene 206 residuos de aminoácidos, arregladas como una formación plana y simétrica. Esta estructura le permite sufrir cambios en su conformación espacial al entrar en contacto con el calcio iónico y su producción es disparada por la prostaglandina E1. Apareciendo así, una especie de hendidura en la estructura plana de la proteína, lo que cumple un papel muy importante en la respuesta inmune (fijación de complemento). (*Abbas AK. 1995*)

En presencia de calcio iónico la PCR se une a la lecitina de células endoteliales del ateroma y también a las membranas celulares del tejido dañado. La PCR activa el sistema de complemento e incrementa la actividad fagocítica de las células polimorfonucleares periféricas al interactuar de manera específica con sus membranas celulares. (*Abbas AK. 1995*)

Los promotores de la estructura de la molécula de PCR están asociados no covalentemente a una configuración anular con simetría pentamérica cíclica.

Cada promotor tiene la característica de “pliegue lectin” compuesto de dos capas beta aplanadas. El sitio del ligando, esta compuesto de lazos con dos iones calcio y aparte por las cadenas que conforman la proteína, se localiza sobre la cara cóncava de la estructura. La otra cara lleva una sola hélice alfa. (*Wang H. 2002*)

La PCR es una proteína cuyo gen se encuentra localizado en el brazo proximal del cromosoma 1. (Wang H. 2002) Este gen comprende aproximadamente 2500 bases de ADN y consiste de dos exones separados por un sólo intrón muy largo (de 278 bases). Luego de la estimulación por las citocinas (IL-1, TNF, IL-6, etc.), los hepatocitos reciben señales para iniciar la transcripción de la región del ADN que codifica las secuencias polipeptídicas de la PCR. (Clyne B. 1999; Wang H. 2002)

Estas citocinas a su vez, actúan sobre el hígado para aumentar la síntesis y secreción de PCR en tal magnitud que su concentración plasmática puede elevarse durante las primeras 24-48 horas de un proceso inflamatorio. (Mark B. 2003).

En el adulto joven saludable, normalmente la concentración sanguínea de esta proteína debería ser teóricamente cero, sin embargo, la concentración media de PCR es menor a 1.0 mg/dL, pero, siguiendo un estímulo de fase aguda, los valores pueden aumentar más de 50 mg/dL. Se consideran valores notablemente elevados los mayores de 10 mg/dL.

La síntesis hepática de novo empieza muy rápidamente después de un solo estímulo, las concentraciones en suero incrementan 5 mg/dL en aproximadamente 6 horas y alcanzan el máximo alrededor de 48 horas.

La vida media de la PCR en plasma es aproximadamente 19 horas y es constante bajo todas las condiciones de salud y enfermedad.

La determinación única de las concentraciones de PCR circulante es una síntesis proporcional que refleja directamente la intensidad del proceso patológico estimulando la producción de PCR. *(Clyne B. 1999)*

Es importante notar que hay factores externos que pueden influir en los valores de PCR en sangre, tales como: edad, estado hormonal y nutricional, niveles recientes de ejercicio, en el tercer trimestre del estado de gestación, tabaquismo, duración de la enfermedad, tipo de infección, terapia anterior a la toma de muestra, etc. *(Pepys M. 1983)*

Considerablemente los valores de la PCR de fase aguda no muestran ninguna variación en el día y no son afectados por comer.

El daño del hígado fracasa la producción de PCR, pero no incurre en otras patologías y muy pocas drogas reducen los valores de PCR a menos que también afectan el estado de base de la patología que proporciona el estímulo de fase aguda. *(Clyne B. 1999)*

La concentración de PCR es un muy útil como un marcador bioquímico no específico de inflamación, medida que contribuye importantemente para:

a) un screen de la enfermedad orgánica

(b) supervisar la respuesta al tratamiento de inflamación e infección

(c) La detección de infecciones intercurrentes en individuos inmunocomprometidos, y en pocas enfermedades específicas caracterizadas por una ausente o modesta respuesta de fase aguda. *(Clyne B. 1999)*

La PCR humana liga con mayor afinidad a los residuos de fosfocolina, pero también liga a una variedad de otros autólogos y otros ligandos extrínsecos, y agrega o precipita la célula, partículas, o estructuras moleculares que llevan estos ligandos. Los ligandos autólogos incluyen al nativo y modifican las lipoproteínas del plasma, daña la membrana celular, un número de diferentes fosfolípidos y compuestos relacionados, pequeñas partículas de ribonucleoproteínas nucleares y células apoptóticas.

El ligando extrínseco incluye muchos glicanos, fosfolípidos, y otros constituyentes de microorganismos como componentes capsulares y somáticos de bacterias, hongos, y parásitos, así como productos de plantas. (*Pepys M. 1983*)

Cuando se agrega o se limita el ligando macromolecular, la PCR humana es reconocida por C1q y potencialmente activa la vía clásica del complemento, comprometiendo al C3, la principal molécula de adhesión del sistema del complemento, y el complejo terminal de ataque a membrana C5-C9.

La PCR también puede proporcionar secundariamente sitios ligando para el factor H y regular alternativamente la amplificación de la vía C5 convertasa. (*Wang HW. 2002*)

Los efectos secundarios de la PCR pueden seguir con la aparición de ligandos para algunas propiedades importantes de los anticuerpos, sugiriendo que bajo diversas circunstancias la PCR puede contribuir a organizar la defensa contra la infección y actuar en función, como un mediador de efectos proinflamatorios y participar en la fisiología y fisiopatología de reconstituyentes autólogos. (*Clyne B. 1999*)

Se ha sugerido que la PCR es reconocida por un subconjunto de receptores celulares Fc y puede por eso directamente opsonizar estos ligandos y/o comprometer procesos múltiples de inflamación. (*Pepys M. 1983*)

1.8.2 Significado clínico de la PCR

1.8.2.1 Valores incrementados

Debido a que la PCR, es valorada en el laboratorio como un examen general, un resultado positivo puede indicar cualquiera de las siguientes condiciones:

1- Enfermedades inflamatorias: Artritis reumatoide y artritis seronegativas, fiebre reumática; diferentes espondilitis inflamatorias, la más representativa, la anquilosante. Enfermedades inflamatorias vasculíticas con ó sin síntomas articulares. Son muy representativas la polimialgia reumática y las arteritis de células gigantes. Enfermedades inflamatorias en otras localizaciones como las digestivas Crohn y colitis ulcerosa, ó pulmonares como el Wegener.

2- Necrosis tisular en general por isquemia o infarto. La más representativa el infarto de miocardio que muestra incrementos de PCR a las horas con tendencia a la normalización a los 7 días.

3- Tumores malignos incluidos los más frecuentes como pulmón, mama y cánceres del tubo digestivo. Después de tratamiento con éxito y normalización de la PCR, la evolución de la misma puede ser un buen marcador tumoral.

4- El rechazo de transplante de órganos ó de médula ósea.

5- Traumatismos, fracturas ó quemaduras.

6- Infecciones particularmente las bacterianas, en diferentes localizaciones. Las elevaciones son más modestas en las infecciones víricas. Por ejemplo, en la meningitis bacteriana aparece elevada y no en la producida por virus, lo que puede servir para indicar el origen y tratamiento de un proceso de meningitis. (*Ridker PM. 1997*)

La Proteína C reactiva se eleva ante un problema infeccioso o inflamatorio antes que la VSG y al existir recuperación del proceso comienza a descender sus valores antes que la VSG. Esto también se observa con terapia antiinflamatoria (por ejemplo, Aspirina). (*Tracy R. 1997; Ridker P. 1997*)

En ciertas enfermedades como esclerodermia, lupus sistémico, colitis ulcerosa ó dermatomiositis puede desarrollarse un estado refractario y no detectarse incrementos de la PCR. Excepto en esta eventualidad de estado refractario, la valoración de la PCR es de gran utilidad como ayuda diagnóstica, pero también para la monitorización del curso y el tratamiento en numerosas enfermedades inflamatorias de origen infeccioso. También es útil en la detección y sospecha de infecciones posquirúrgicas relacionadas ó intercurrentes ya que si bien la PCR se eleva durante 3 ó 4 días, para luego disminuir, si persiste elevada es que hay alguna infección o complicación, por lo tanto, evalúa la recuperación de los pacientes tras un proceso quirúrgico.

La PCR en suero aumenta tras 4-6 horas de la intervención, con un pico a las 48-72 horas del orden de 25-35 mg/dL, la evolución natural es la normalización a los 5-7 días, en ausencia de complicaciones infecciosas, pero si hay complicaciones por inflamación o sepsis los valores de PCR siguen altos. (*Thompson D. 1999*)

En las leucemias las recaídas ó crisis blásticas no suelen modificar la PCR, sí en cambio las infecciones intercurrentes.

También se observan resultados positivos de PCR durante la segunda mitad del embarazo o con el uso de anticonceptivos orales. En la mujer posmenopáusica que utiliza estrógenos orales se ha notado un aumento en la PCR. Si se utiliza el estrógeno por vía dermal (parches) no se observa este aumento en la PCR.

En las mujeres que utilizan estrógenos orales y se mantienen activas con ejercicio aeróbico regular el nivel de PCR no aumenta. También se han reportado niveles más bajos de la PCR en pacientes de poca cantidad de grasa en el cuerpo y en las que usan estátinas.

Nuevos estudios han sugerido recientemente que la PCR también puede estar elevada en ataques cardíacos. El papel de la PCR en la enfermedad de la arteria coronaria aún no es claro. No se sabe si simplemente es un marcador de la enfermedad o si realmente juega un papel en la causa de la enfermedad aterosclerótica. Muchos consideran que la PCR elevada es un factor positivo para la enfermedad de la arteria coronaria. (*Pepys M. 1983*). Esto ha permitido una nueva orientación en el uso de la determinación de la PCR enfocándola al ámbito de la evaluación de riesgo cardiovascular.

La utilidad de la PCR ultrasensible ha sido apoyada por varios estudios epidemiológicos prospectivos, en los cuales la PCR demostró ser un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares, además este valor predictivo resultó ser independiente de parámetros tales como la edad, tabaquismo, hipertensión y diabetes. *(Divo A. 1990)*

En efecto, se ha encontrado valores superiores a 20 mg/dL asociados con ruptura de la pared cardiaca, una complicación fatal pero común. La concentración de la PCR, y no los niveles de las enzimas cardíacas utilizadas de rutina, son los que pueden dar un valor predictivo de muerte dentro de las próximas 24 horas, hecho demostrado en diversos estudios de mortalidad pos infarto de miocardio. El test original para su determinación era una simple prueba de precipitación hecha en un microcapilar, donde el alto del precipitado definía la cantidad de PCR. *(Divo A. 1990)*

Durante la década de los ochenta fueron diseñados inmunoensayos comerciales que aumentaron la especificidad y sensibilidad de la prueba, se utilizaron nuevas metodologías tales como la turbidimetría y la nefelometría. El rediseño de la determinación de PCR con una mejora sustancial en la sensibilidad mediante el uso de nuevos ensayos de inmunoanálisis y quimioluminiscencia sumado a la automatización del test, han permitido obtener una prueba denominada ultrasensible.

Así la determinación de PCR ultrasensible posee ahora una nueva e importante aplicación en lo referente a prevención primaria cardiovascular, sin embargo, su uso como herramienta de evaluación de riesgo cardiovascular debe hacerse con cuidado, ya que requiere conocer los niveles y distribución de este marcador en la población general así como el contexto clínico individual del paciente para su interpretación. *(Divo A. 1990)*

1.8.2.2 Valores normales

- Enfermedades autoinmunes en situaciones de estado refractario
- Angor, sin lesión tisular
- Accidente cerebro vascular, epilepsia o estado convulsionante
- Embarazo
- Enfermedades virales comunes como resfriado común o gripe
- Asma y reacciones asmáticas o alérgicas (*Sánchez S. 2003*)

1.9 RELACIÓN DE PCR Y DIABETES

El mecanismo biológico por el cual la PCR aumenta el riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular en diabéticos no es bien conocido, sin embargo, la PCR indirectamente puede influenciar sobre la resistencia a la insulina y secreción de insulina o ambas, las cuales pueden ser alteradas por la respuesta inmune a grandes grados de inflamación sistémica. (*Frank B. 2004; Tiejian W. 2002*)

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales la PCR esta implicada en la patogénesis de la diabetes; la hiperglicemia es la principal causa determinante de inflamación en la DM2; esta inflamación es considerada como una respuesta de protección contra el daño tisular, la cual incluye vasodilatación, acumulación de leucocitos, aumento de la permeabilidad capilar, y fluido intersticial.

La producción de citocinas por parte de monocitos, macrófagos y proteínas de fase aguda circulantes aumentan con la edad, volviendo mas propensas a las personas con DM2 a sufrir enfermedad cardiovascular. (*Pickup J. 2004*)

Evidencias recientes sugieren que el mal control metabólico esta significativamente asociado con el desarrollo de complicaciones macrovasculares de la diabetes, indicando que la PCR es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular.

Además se ha demostrado que la PCR esta relacionada con bajos grados de la inflamación y esta asociada con la activación del endotelio. (*Schillinger M. 2003; Aramendia. D. 2004*)

Los niveles elevados de PCR también han sido unidos al incremento de riesgo para desarrollar diabetes tardía. Además, los niveles de PCR son mayores en diabéticos metabólicamente no controlados, si se compara con los controlados y con individuos saludables (*Mark B. 2003*).

La asociación de PCR con insulina sanguínea y glucosa pueden ayudar a elucidar papeles de la inflamación en resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedad cardiovascular en diabéticos, demostrando que niveles elevados de PCR y HbA1c en hombres y mujeres están correlacionados. (*Tiejian W. 2002*)

Diversos estudios han demostrado que la PCR tiene muchos papeles fisiopatológicos en el proceso inflamatorio, asociando las complicaciones diabéticas con disfunción endotelial, la cual promueve adherencia de leucocitos a las paredes de los vasos, específicamente adhesión de neutrofilos, los cuales inhiben la liberación de superóxido y mejoran el reconocimiento a patógenos ocasionando daño celular e induciendo una respuesta inflamatoria, elevando las concentraciones de la PCR, un marcador no específico de respuesta inflamatoria, que es consistentemente asociado con el desarrollo de DM2, se sabe que la PCR activa la vía clásica del complemento y este mecanismo ha sido propuesto como productor de daño tisular en infarto agudo de miocardio en estos pacientes. (*Tiejian W. 2002; Aramendia. D. 2004; Thompson D.1999*). El aumento en la expresión de citocinas por adipositos tisulares, es otro posible mecanismo patogénico, por el cual las concentraciones de PCR se encuentran elevadas en pacientes diabéticos. El proceso inflamatorio se fortalece por condiciones fisiológicas como la obesidad, la cual media la producción de citocinas y puede ser causa de bajos grados de inflamación crónica, sugiriendo que la expresión de citocinas derivadas de adipositos tisulares pueden jugar un papel en la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, así como, aumentos de PCR. (*Tiejian W. 2002; Aramendia. D. 2004; Thompson D.1999*)

Además, diferentes investigadores han propuesto que estas citocinas inflamatorias, ejercen un efecto endocrino, el cual confiere resistencia a la insulina por el hígado, músculo esquelético y tejido vascular endotelial. (*Frank B. 2004*)

El daño del metabolismo de la glucosa y el síndrome de resistencia a la insulina son factores de riesgo importantes para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. *(Tiejian W. 2002)*

Otro posible mecanismo que puede explicar la relación entre PCR y diabetes es la inflamación y disfunción endotelial, la permeabilidad endotelial alterada y la disminución del flujo de sangre periférica pueden limitar la entrega de insulina y promover resistencia en tejidos metabolitamente activos. Algunas características bioquímicas y clínicas como obesidad, hipertensión, aterosclerosis acelerada, dislipidemia, disfunciones en la hemostasis, entre otros, pueden explicar estas características exhibidas en los pacientes diabéticos. *(Arunad. D. 2001; Kriketos A. 2004).*

Se ha demostrado que la PCR también puede estimular la producción endotelial de moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM-1 (molécula 1 de adhesión intracelular) y VCAM-1 (molécula 1 de adhesión vascular) mediadores críticos de disfunción endotelial, capilar y arteriolar. Otros resultados muestran que la combinación de niveles elevados de PCR y E-selectina confieren un gran riesgo de diabetes. *(Frank B. 2004).*

La PCR también disminuye la activación de la óxido-nítrico sintasa por lo que no se sintetiza el óxido nítrico e incrementa la expresión de moléculas de adhesión al endotelio celular, endotelina 1 y activador del inhibidor 1 del plasminogeno. *(Mark B. 2003).*

El proceso inflamatorio también puede estar aumentado debido al incremento de las concentraciones de marcadores de inflamación como PCR y de TNF, condición que puede darse en parte, por la hiperglicemia y la formación de productos glícados. La producción de PCR, es regulada por citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF α) e interleucina 6 (IL-6), así, la asociación observada entre los niveles de PCR y diabetes pueden reflejar efectos perjudiciales por parte de citocinas. (*Schram M. 2003; Frank B. 2004*). El TNF α , puede mediar la resistencia a la insulina junto con efectos indirectos, incluyendo incrementos en la oxidación de ácidos grasos libres, estimulación de insulina contraregulada por hormonas o citocinas (IL-6 y PCR) daño de la función endotelial, o inhibidores directos sobre proteínas transportadoras de glucosa GLUT-4. (*Frank B. 2004*)

Un estudio reciente realizado por Arunad Dradhan y colaboradores postulo que la DM2 puede representar una enfermedad del sistema inmune innato.

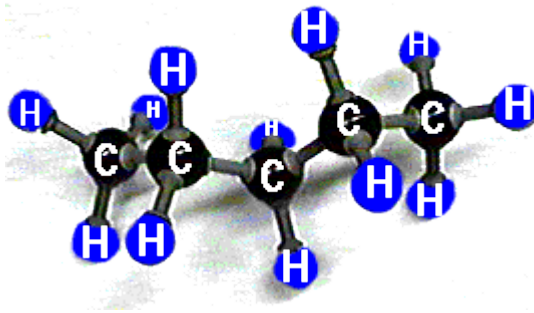
Datos prospectivos soportan un posible papel de la inflamación en la diabetogénesis y son acordes con hipótesis previas originadas por Pickup y Crook, donde la DM2, puede ser manifestación de una citocina mediada por respuesta de fase aguda iniciada en el cuerpo por el sistema inmune innato, de particular relevancia los investigadores encontraron que la PCR exhibe varias características que implican un papel fundamental en la defensa natural. Específicamente la PCR es un miembro de la familia de las pentatraxinas, proteínas oligoméricas involucradas con patrones reconocidos por la inmunidad innata. Reportes sobre las funciones inmunoregulatoras de la PCR incluyen aumento de la reactividad de leucocitos y fijación de complemento. (*Arunad. D. 2001*)

1.10 LÍPIDOS

Los lípidos son biomoléculas orgánicas formadas básicamente por carbono e hidrógeno y generalmente también oxígeno; pero en porcentajes mucho más bajos. Además pueden contener también *fósforo*, *nitrógeno* y *azufre*.

Es un grupo de sustancias muy heterogéneas que sólo tienen en común estas dos características:

- Son insolubles en agua
- Son solubles en disolventes orgánicos, como éter, cloroformo, benceno, etc.



Una característica básica de los lípidos, y de la que derivan sus principales propiedades biológicas es la hidrofobicidad. La baja solubilidad de los lípidos se debe a que su estructura química es fundamentalmente hidrocarbonada (alifática, alicíclica o aromática), con gran cantidad de enlaces C-H y C-C. Son constituyentes importantes de la alimentación (aceites, manteca, yema de huevo), representan una importante fuente de energía y de almacenamiento, funcionan como aislantes térmicos, componentes estructurales de membranas biológicas, son precursores de hormonas (sexuales, corticales), ácidos biliares, vitaminas etc. (*Múnera, M. Escobar S, 2002*)

Los lípidos se evalúan mediante un examen denominado perfil lipídico el cual incluye la cuantificación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL).

El colesterol es una sustancia presente en el plasma y en los tejidos, esencial para la vida. Es el componente más importante de la membrana de todas las células del cuerpo humano y de los animales.

A partir del colesterol el cuerpo sintetiza ácidos biliares, hormonas esteroideas y vitamina D. Una parte del colesterol ingresa al organismo por los alimentos y otra parte se produce en el hígado. Cuando los niveles de colesterol son elevados pueden causar aterosclerosis, un desorden caracterizado por el acumulo de moléculas de colesterol en la pared de los vasos sanguíneos. Con el tiempo estos depósitos aumentan de tamaño, se endurecen y se pueden calcificar, como resultado el calibre del vaso se reduce y produce obstrucción de las arterias. (Rafael C. 2005)

El colesterol como sustancia lipídica (grasosa) no se disuelve en la sangre, por esta razón requiere de sustancias que lo transporten desde el sitio de producción hasta la célula. Las lipoproteínas de baja densidad LDL, también llamado colesterol malo, son las responsables de esta actividad.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) o colesterol bueno, son responsables de transportar el exceso de colesterol de los tejidos al hígado, reduciendo así la concentración en la sangre. (Múnera, M. Escobar S, 2002)

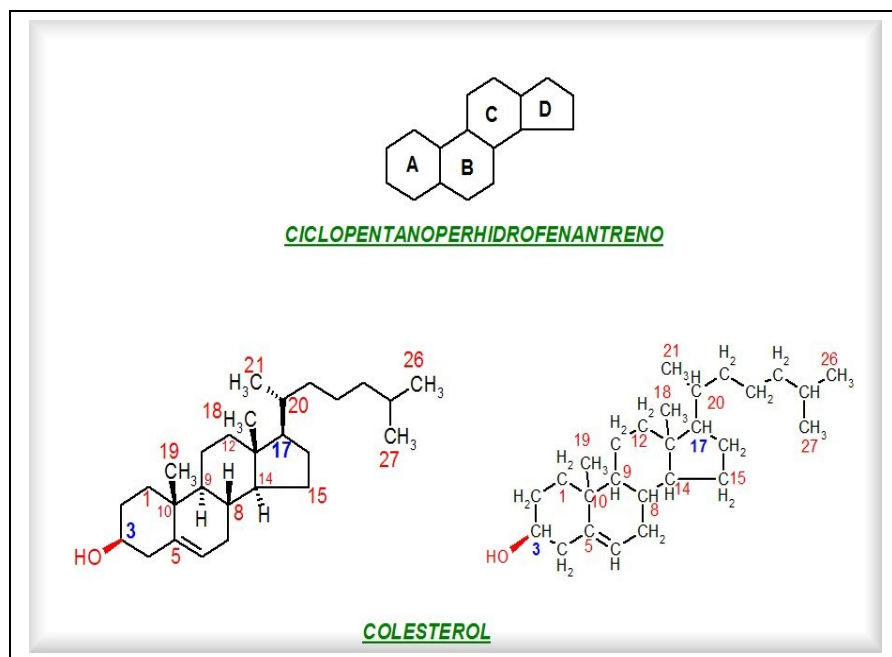


Figura 6. El ciclopentanoperhidrofenantreno y el colesterol. Para este último se presenta la estereoquímica de la molécula y se destacan en azul, las posiciones en las que existen grupos sobresalientes de la molécula del ciclopentanoperhidrofenantreno. Tomado de www.medilegis.com/.../diabetes2.htm

El colesterol endógeno se produce especialmente en el hígado. Los restos de quilomicrones con una parte de éster de colesterol es captada por las células hepáticas, el cual junto con el colesterol, el triglicérido y la apolipoproteína que ellas mismo fabrica, forma las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

El nivel de colesterol en la sangre está determinado en parte por herencia y en parte por factores adquiridos tales como dieta, cantidad de calorías y nivel de la actividad física. (Múnera, M. Escobar S, 2002)

Los factores que afectan al colesterol en sangre comprenden edad, sexo, peso corporal, dieta, consumo de alcohol y tabaco, ejercicio físico, factores genéticos, antecedentes familiares, medicamentos, situación menopausal, el uso de una terapia de reemplazo hormonal y desórdenes crónicos tales como hipotiroidismo, enfermedad obstructiva del hígado, enfermedad pancreática (inclusive diabetes) y enfermedad renal.

En muchas personas, un elevado nivel de colesterol sanguíneo constituye un alto riesgo de desarrollo de una enfermedad en las arterias coronarias. Los niveles sanguíneos de colesterol total y varias fracciones de colesterol, en especial el colesterol-LDL y el colesterol-HDL son útiles en la evaluación y el monitoreo del tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares y otras relacionadas. *(Franciosi M, 2005)*

Los triglicéridos son sustancias lipídicas (grasa) presentes en algunos alimentos y fabricados por el hígado. Son absorbidos por la digestión y transportados a los tejidos donde se almacenan en forma de grasa, constituyendo la principal reserva de energía del organismo. Ésta es liberada cuando los músculos y el cerebro lo necesitan. *(Múnera, M. Escobar S, 2002)*

Altos niveles de triglicéridos desplazan al colesterol-HDL. Se han obtenido evidencias recientes que indicarían que los triglicéridos pueden ser grandes generadores de problemas para el corazón. Los triglicéridos pueden ser responsables, también, del desarrollo de coágulos sanguíneos que bloquean las arterias y concluyen en un ataque cardíaco.

Con frecuencia, los triglicéridos elevados están asociados a la resistencia a la insulina, la obesidad (en particular alrededor del abdomen) y la diabetes. *(Stein EA. 2005)*

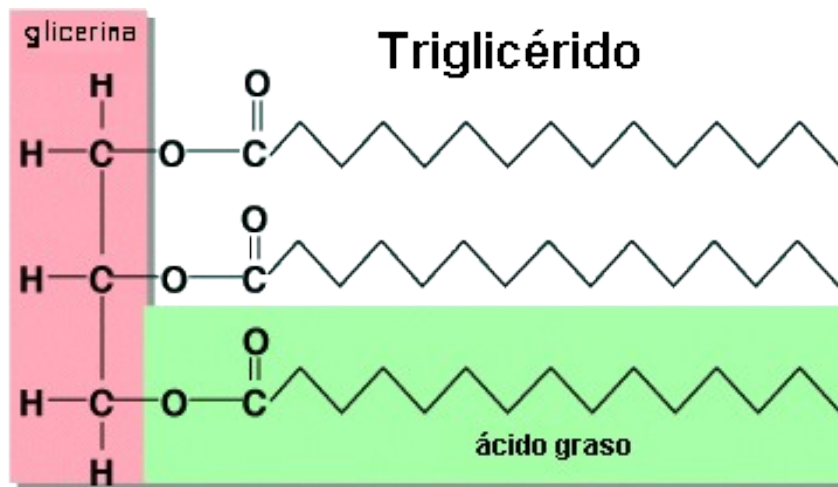


Figura 7. La unión de tres ácidos grasos mediante una esterificación produce el triglicérido. Tomado de www.medilegis.com/.../diabetes2.htm

Las lipoproteínas son partículas esféricas formadas por proteína y lípidos: colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos, cuya función es transportar colesterol y triglicérido en la sangre. Se distinguen unas de otras de acuerdo a su densidad, la cual varía según la proporción de sus componentes y no son estáticas, sino que van transformándose unas en otras según si van perdiendo o adquiriendo alguno de estos componentes. (*Franciosi M, 2005*)

La lipoproteína de menor densidad es llamada quilomicrón. Contiene un 80% de triglicéridos. Se forma en el intestino, a partir de los triglicéridos y colesterol de la dieta.

En la pared de los vasos sanguíneos de los tejidos, principalmente adiposo y muscular, los triglicéridos por acción de una enzima, la lipasa lipoproteica (LPL), son disgregados en sus componentes ácidos grasos y glicerol, los que penetran a las células. Los remanentes de quilomicrones, con proporcionalmente menos triglicéridos, son captados por el hígado y metabolizados allí. (*Stein EA. 2005*)

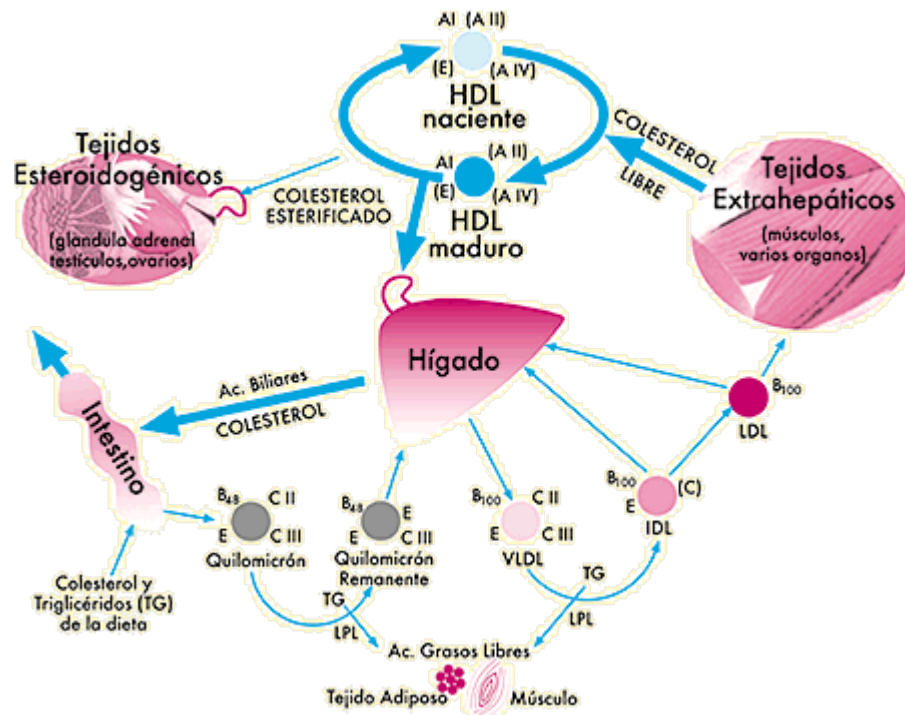


Figura 8. Transporte reverso de colesterol: las HDL van y vienen removiendo el colesterol "libre" de los tejidos periféricos, devolviéndolo al hígado para su eliminación. AI; A II; A IV; C II; CIII; B48; B100; E: apolipoproteínas o apoproteínas. Tomado de www.medilegis.com/.../diabetes2.htm

Las VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad, que se forman en el hígado, contienen un 52% de triglicérido y un 22% de colesterol libre y esterificado. Al igual que los quilomicrones, en la pared de los vasos sanguíneos de los tejidos adiposo y muscular, liberan triglicéridos.

Una porción de los remanentes de VLDL (IDL) son captados por el hígado. La otra parte sigue descomponiendo sus triglicéridos, transformándose en LDL.

Las lipoproteínas de baja densidad o LDL contienen un 47% de colesterol. Se forman de las VLDL que liberan triglicéridos y pierden proteína. Son el principal transportador de colesterol hacia los tejidos. Las LDL se pueden oxidar transformándose en agentes dañinos capaces de iniciar la lesión aterosclerótica.

Por esto, niveles elevados de LDL son inconvenientes en cuanto representan una mayor probabilidad de generar partículas LDL oxidadas potencialmente dañinas. *(Stein E. 2005)*

Las lipoproteínas de alta densidad HDL, contienen proporcionalmente más proteína, un 50%, y un 19% de colesterol mayoritariamente esterificado. Son heterogéneas, se han descrito varias subclases, según su densidad y composición proteica. Se forman en el hígado y en el intestino como partículas pequeñas, ricas en proteínas, que contienen relativamente poco colesterol. Luego de liberarse al torrente sanguíneo, las HDL nacientes recolectan colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas de otras lipoproteínas como quilomicrones y VLDL. Se unen a la superficie de las células de tejidos periféricos e inducen el traspaso de colesterol libre. *(Franciosi M, 2005)* desde la célula hacia la partícula. Así, las HDL nacientes se convierten en HDL maduras, ricas en colesterol, las que entregan el colesterol al hígado, y a los tejidos esteroideogénicos (glándula suprarrenal, ovarios y testículos). En el hígado el colesterol se utiliza principalmente para la secreción biliar, tanto como colesterol libre o como sales biliares.

El colesterol movilizado por las HDL desde los tejidos periféricos hacia el hígado constituye el fenómeno denominado transporte reverso de colesterol. El efecto benéfico de niveles elevados de colesterol-HDL deriva de la capacidad de las HDL de remover el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y devolverlo al hígado para su eliminación. *(Múnera, M. Escobar S, 2002)*

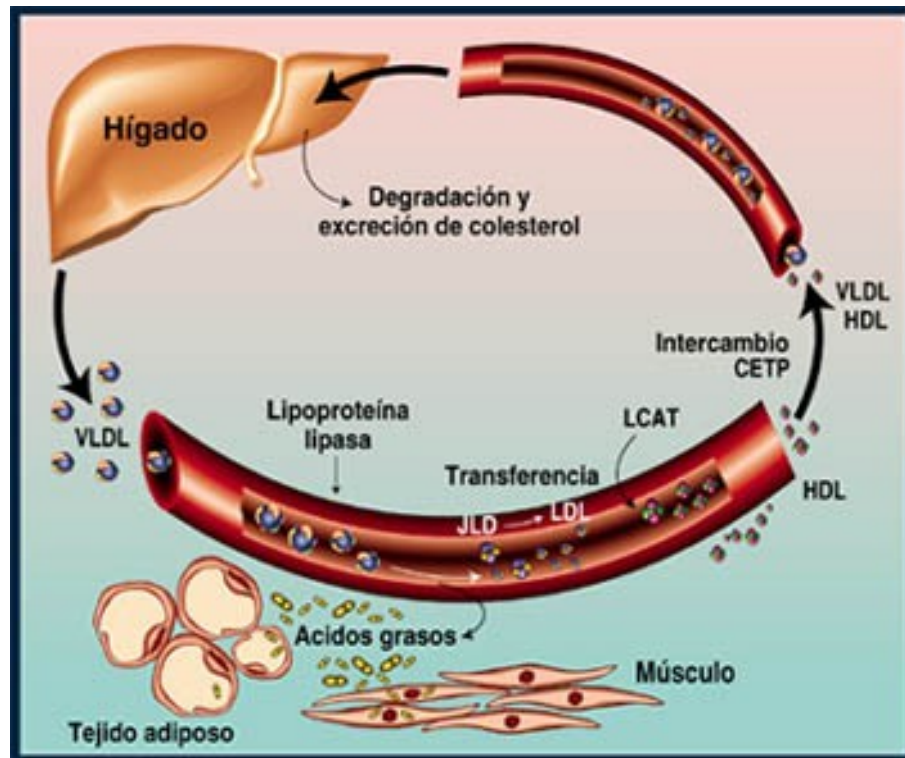


Figura 9. Vía endógena del metabolismo lipídico. En ella es fundamental la participación de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), para que las partículas de colesterol sean captadas por las lipoproteínas de alta densidad y transportadas al hígado. Tomado de www.medilegis.com/..diabetes2.htm

1.11 RELACION DE LIPIDOS Y DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una entidad clínica que cursa con alteraciones no sólo en el metabolismo de los carbohidratos y proteínas, sino también en el de los lípidos. El complejo mecanismo de producción, catabolismo y transporte de las lipoproteínas plasmáticas está estrechamente relacionado con la regulación hormonal, no sólo de la insulina sino también de las hormonas contrainsulares. La hiperinsulinemia tiene por sí misma un papel en el desarrollo de la aterosclerosis y es un rasgo común en ambos tipos de diabetes. (Stein E. 2005)

Las alteraciones en el metabolismo lipídico pueden aparecer en el diabético no tratado o con un pobre control metabólico, en ausencia de un defecto primario. Del mismo modo, la diabetes puede agravar o expresar defectos primarios responsables de ciertos tipos de dislipemias primarias. La hiperlipemia más frecuente en el diabético es la hipertrigliceridemia, por aumento en la síntesis hepática de VLDL y disminución de la actividad de la LPL debido al defecto de insulina, lo que provocará un menor aclaramiento de las VLDL y quilomicrones plasmáticos.

Así pues, en la DMID mal controlada será fácil encontrar elevaciones importantes de triglicéridos con aumentos de las VLDL e incluso de quilomicrones y descensos del cHDL. Cuando el déficit de insulina no es tan marcado se suele encontrar una hipertrigliceridemia más discreta, asociada a ligeros aumentos del cLDL. Por tanto, un buen control metabólico de la DMID normalizará casi por completo el perfil lipoproteico. La hiperlipemia aún es más frecuente en la DMNID que en la DMID.

Los factores que van a determinar estas alteraciones lipídicas son el control glucémico, la resistencia a la acción periférica de la insulina y la obesidad. Su prevalencia varía entre un 20 y un 60 por ciento, y es tres veces mayor que en la población no diabética de la misma edad. *(Golberg I. 2001)*

En la diabetes mellitus tipo 2 (Diabetes Mellitus No Insulinodependiente), la perturbación central es la resistencia de los tejidos periféricos a la acción insulínica ya sea por producción defectuosa de la hormona, por trastorno del receptor o por lo que se considera más importante, por alteraciones en los mecanismos intracelulares desencadenados por la unión de la hormona al receptor.

En modelos animales y humanos, se ha demostrado la deficiencia en la actividad de la enzima tirosina cinasa encargada de la fosforilación de la proteína IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1) y la hipoactividad de la enzima cinasa-3'-fosfatidil inositol, captación defectuosa de glucosa debido a una baja expresión y traslocación de los transportadores de glucosa sobre todo los de la subfamilia GLUT-4 en sus células musculares y adipositos. (*Stein E. 2005*)

Esta forma de diabetes inicia en general en sujetos después de los 40 años. La obesidad es común en los pacientes con DMNID, y en algunos, puede acompañarse de hipertensión y dislipidemia. La hiperglicemia de la diabetes tipo 2 es consecuencia de uno o varios defectos genéticos no definidos (las cifras de concordancia en gemelos idénticos se acercan a 100%), siendo su expresión modificada por factores ambientales.

En fases posteriores, la misma, ejerce un efecto deletéreo sobre la producción de la insulina, por un fenómeno denominado glucotoxicidad. Así, en las últimas etapas de la enfermedad, el déficit insulínico relativo se torna absoluto y muchos de los individuos deben recibir insulino terapia y tienen un comportamiento similar al de los diabéticos tipo 1. (*Franciosi M, 2005*)

Los pacientes con DM2 y con un pobre control glicémico, exhiben incrementos en la glicosilación de las lipoproteínas y de otras proteínas séricas. La glicosilación de las LDL y formación de LDL modificada u oxidada hace que se disminuya su afinidad por el receptor- LDL y se aumente su captación por el receptor (scavenger) en los macrófagos lo que ocasiona un incremento en la síntesis de ésteres de colesterol y su posterior acumulación originándose así, células espumosas con desarrollo de la estría grasa, lo cual inicia el proceso de aterosclerosis a causa de ¹² desencadenamiento de una serie de reacciones tales como: aumento de la quimiotaxis, secreción de citocinas y factores de crecimiento.

Las HDL también pueden experimentar glicosilación y oxidación lo que permite que pierdan su habilidad de captar el colesterol de los tejidos periféricos por deterioro de su capacidad para unirse a receptores y/o de depurar los ésteres de colesterol de los macrófagos (*Gotto A. 2002*)

Las pruebas epidemiológicas y clínicas sugieren que la hiperglicemia y la consiguiente tensión oxidativa pueden contribuir al aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular observadas en la diabetes.

La reducción de la producción basal de ON, junto con un aumento de la producción de radicales libres derivados del oxígeno, rompería el equilibrio a favor de la vasoconstricción y la hiperviscosidad sanguínea, favoreciendo así, el desarrollo de trastornos oclusivos. Además, los radicales libres derivados del oxígeno favorecen la coagulación sanguínea y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, lo que conduce a incremento de la viscosidad sanguínea y al aumento de los niveles plasmático y tisulares de lípidos oxidados, se especula que esta alteración de la reología sanguínea, las propiedades coagulantes y los perfiles lipídicos anormales están presentes en la mayoría de los pacientes diabéticos. Del mismo modo, la terapia antioxidante mejora la sensibilidad a la insulina y los parámetros hemorreológicos en la diabetes. (*Gotto A. 2002*)

Los diabéticos tipo 2 (DM 2) pobremente controlados (HbA1c > 7%) exhiben disminución del estado antioxidante total y dislipidemia en comparación con los metabólicamente controlados, lo cual puede ser reflejo de incrementos de radicales libres de oxígeno, alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas lo que contribuye a desarrollar fenómenos que conducen a complicaciones micro y macrovasculares. (*Guerra M. 2005*)

Los pacientes con regular o pobre control glicémico presentan un perfil lipídico anormal. Se postula que el incremento de las LDL y del colesterol sanguíneo reside en defectos de los receptores periféricos presentes en las superficies celulares (fibra muscular lisa, adipositos, células endoteliales e incluso de los fibroblastos), por lo cual, la captación de las LDL se dificulta. *(Gotto A. 2002)*

Esto ocurre posiblemente por la glicosilación de las LDL (modificación que ocurre a nivel de los residuos de lisina de la apo B100). Los resultados del estudio prospectivo cardiovascular Munster (PROCAM) señalan que la hipertri-gliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes y que la hipercolesterolemia es más común que en la población general. *(Guerra M. 2005)*

Los reportes más actuales concentran su atención en las modificaciones estructurales que tienen lugar en las LDL como consecuencia de la hiperglicemia sostenida.

Debido a estas transformaciones, las LDL no son reconocidas por el receptor celular, se mantienen más tiempo en circulación, se incrementa su ingreso a través del endotelio vascular, aumentan la fagocitosis y el depósito de colesterol en la íntima arterial, y determina, por tanto, un aumento de su aterogenicidad.

La modificación de las LDL por glicosilación es la transformación estructural más importante, pero también es frecuente en el paciente diabético la LDL oxidada (oLDL) y la LDL pequeña y densa (sLDL), ambas con elevado potencial aterogénico. *(Rafael C. 2005)*

Se ha planteado que las sLDL aparecen como consecuencia de las altas concentraciones de VLDL que condicionan estas transformaciones estructurales, de tal manera que se afecta su afinidad por los receptores. Como consecuencia, estas sLDL aumentan su tiempo de vida media en la circulación sanguínea, así como su concentración plasmática, y se favorece de este modo la aterogénesis.

Se propone que en la hiperlipidemia crónica, el incremento de las lipoproteínas plasmáticas, y principalmente de las oLDL, ofrece como resultado una lesión endotelial o el daño funcional de la pared arterial. Esta lipoproteína es un quimiotáctico para los monocitos circulantes. De esta manera, éstos son atraídos y adheridos a las células endoteliales, favorecen su penetración hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos y éstos, en células espumosas cargadas de ésteres de colesterol, los cuales están presentes desde las etapas iniciales de la formación de las estrías grasas. *(Guerra M. 2005)*

Las lesiones endoteliales producidas por las oLDL estimulan la agregación plaquetaria en el área de la lesión arterial, promoviéndose la liberación de tromboxano, un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario, así como factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la migración del músculo liso. Todos estos elementos caracterizan el proceso multifactorial del desarrollo de la placa de ateroma.

Estas lipoproteínas modificadas también contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, porque disparan la respuesta inmune que conduce a la formación de anticuerpos, los cuales son agentes deletéreos de las células endoteliales, que contribuyen así al proceso aterogénico.

Los desórdenes metabólicos y hormonales en la diabetes mellitus tipo 2 son reflejados no sólo en la síntesis y utilización de carbohidratos y de aminoácidos, sino también, en la movilización y transporte de los lípidos.

La anomalía más común es un alto nivel de VLDL, las cuales cursan con triglicéridos plasmáticos de origen endógeno aumentados; esta dominancia en la diabetes, ha dirigido la atención a las lipoproteínas como posibles factores de riesgo cardiovascular. Esta situación metabólica es la responsable del incremento de la síntesis hepática de los triglicéridos y la subsecuente hipertrigliceridemia, y su relación directa entre la magnitud de la anomalía metabólica y la tasa de triglicéridos circulante. (*Stein E. 2005*)

En la diabetes mellitus tipo 2, la insulinemia es normal o algo elevada en la mayoría de los pacientes (aunque bajos en relación con la alta concentración plasmática de glucosa). En estos casos, la presencia de insulina en el hígado aumenta la formación y la liberación de VLDL, por lo que también se detecta hipertrigliceridemia. Sin embargo, a pesar de las cifras elevadas de insulina, persiste un defecto del catabolismo de la VLDL por inhibición de la LPL al nivel del tejido adiposo. El colesterol podría estar aumentado, siempre que la conversión de VLDL en LDL no esté inhibida al nivel del endotelio vascular. (*Guerra M. 2005*)

Además, la hipercolesterolemia en el diabético podría deberse a un incremento de la síntesis de colesterol independiente de insulina, por aumento de VLDL circulante que aporta el 20% del colesterol total y por disminución del catabolismo de LDL. Sobre la base de estas consideraciones, es posible concluir que la hipertrigliceridemia constituye

la dislipidemia más frecuente en el diabético y que la hipercolesterolemia, menos frecuente y más leve, no puede, sin embargo, evitarse debido a los cambios cualitativos presentes en las lipoproteínas transportadoras de colesterol. *(Rafael C. 2005)*

La reducción del nivel de HDL en la DMID mal controlada se debe a una deficiente actividad de la LPL, mientras que en la DMNID, valores bajos de HDL parecen depender del catabolismo acelerado de esta lipoproteína, y se aprecia en particular una disminución de la fracción HDL2.

Las HDL también se modifican estructuralmente y esta condición puede dar como resultado una disminución de la salida de colesterol intracelular, pues la capacidad de unión de la HDL a sus receptores se deteriora.

Además, la modificación de la HDL también puede dificultar su capacidad para disminuir los ésteres de colesterol contenidos en el macrófago. La relación inversa entre triglicéridos y las HDL-c puede ser ocasionada por el transporte reverso del colesterol, que es la vía metabólica responsable de la remoción del colesterol excedente de las células periféricas y su transporte hacia el hígado para reciclarlo o eliminarlo. *(Guerra M. 2005)*

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la diabetes mellitus es considerada, un importante problema de salud pública que tiende a incrementarse en la medida que la población envejece y desarrolla factores de riesgo reconocidos tales como hábitos alimentarios inadecuados y sedentarismo, que conducen a obesidad, y son resultantes de una acelerada urbanización e industrialización (*Bloomgarden Z. 2000*)

El organismo, en condiciones de salud, posee un sistema adecuado de regulación de los diversos metabolismos intermediarios que ayudan a conservar las concentraciones sanguíneas de glucosa en intervalos normales.

Sin embargo, factores genéticos, de la vida intrauterina, y cambios en el estilo de vida hacen que con el transcurrir del tiempo se vaya incrementando paulatinamente la glicemia. (*Kahn B. 2000*)

En el último decenio, el acrecentado avance de conocimientos básicos relacionados con la fisiopatología de la diabetes mellitus en biología celular, inmunología, genética y bioquímica, han permitido una mejor comprensión de los aspectos metabólicos y de las modalidades terapéuticas.

Por lo tanto, ha sido aceptada la relación causa-efecto entre hiperglicemia y microangiopatía, al demostrarse, que la estructura de las proteínas puede ser modificada en forma irreversible, en relación con la magnitud y el tiempo que han estado expuestas a niveles inapropiadamente altos de glucosa. (*Bloomgarden Z. 2000*)

Ante la presencia de procesos inflamatorios, las células presentadoras de antígenos producen citocinas, las cuales estimulan la síntesis de proteínas de fase aguda en los hepatocitos, tal es el caso de la proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación sistémica asociada con niveles inadecuados de HbA1c en individuos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. (*Tiejian W. 2002*).

El estudio sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) mostró la importancia de mantener un buen control metabólico de la glicemia con el objeto de reducir el riesgo y la progresión de las complicaciones de la diabetes. (*Tiejian W. 2002*).

La relación entre la proteína C reactiva (PCR) y el buen control metabólico de la diabetes tiene gran importancia para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas de dicha enfermedad, por lo que es preciso seguir estudiando estos fenómenos proinflamatorios y sus relaciones con el desarrollo de la diabetes.

Teniendo en cuenta, que en la literatura investigada en nuestro medio, no se hallaron antecedentes al problema se considera de importancia realizar este estudio, ya que los resultados obtenidos ayudarían al médico tratante a instaurar medidas preventivas y así, evitar la existencia de complicaciones metabólicas agudas, que con el tiempo, inducirían el desarrollo de complicaciones crónicas macro y microvasculares.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar y comparar la relación entre la proteína C reactiva (PCR) y el buen control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificar mediante métodos inmunoturbidimétricos, PCR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados.
- Correlacionar los niveles de PCR y HbA1c por edad y por género.
- Comparar las variables: perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, LDL-c, HDL-c y VLDL-c), glicemia y HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación fue de tipo cross sectional o corte en el cual se partió del evento, Proteína C reactiva y su relación con el buen control metabólico, en la población seleccionada en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de la ciudad de Bogotá D.C.

El buen control metabólico se define como la utilización adecuada de la glucosa, representado por porcentajes de HbA1c < 7.0 %; de esta forma se evitan en gran medida complicaciones que a largo plazo pueden alterar la calidad de vida, tanto del diabético insulino dependiente como del no-insulino dependiente

El estudio se realizó en 300 sujetos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2: 100 controlados y 100 diabéticos no controlados, en edades comprendidas entre 25 y 90 años (hombres y mujeres). El estudio contempla variables diferentes a las del perfil lipídico tradicional, de las cuales no se tienen suficiente información estadística. En estos casos es conveniente trabajar con un tamaño de muestra grande que permita hacer buenas aproximaciones a los parámetros que se desea estudiar.

La selección buscó una distribución homogénea de pacientes con condiciones socioeconómicas similares y se excluyeron aquellos individuos con patologías diferentes a diabetes, la recolección de los datos se efectuó por medio de una encuesta la cual incluyó datos generales del paciente: edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación, años de evolución de la enfermedad y tratamiento actual también incluyó aspectos familiares. (Anexo 2)

Los sujetos se agruparon en dos categorías: 1. diabéticos que mostraron buen control metabólico, (hemoglobina glicosilada \leq de 7%); 2. diabéticos no controlados (hemoglobina glicosilada $>7\%$).

Las condiciones preanalíticas fueron las recomendadas mundialmente para este tipo de determinaciones: ayuno previo de 12 horas, instrucciones de evitar ejercicios o estrés durante las 24 horas anteriores a la toma de muestra y no presentar modificaciones en su peso recientemente, entre otros.

La toma de muestra se realizó mediante venopunción directa con agujas múltiples utilizando tubos secos. La sangre se centrifugó a 3000 rpm por 15 minutos para separar el suero.

Para realizar el análisis de los parámetros a estudiar, se utilizaron métodos enzimáticos-colorimétricos (Bayer S.A). El colesterol unido a las HDL y a las LDL se determinó mediante separación selectiva inicial con ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio y con heparina a pH: 5,12 (Laboratorios Bayer S.A), respectivamente y, posteriormente el colesterol se determinó por el método descrito anteriormente.

La concentración porcentual de hemoglobina glicosilada se obtuvo mediante el método de inhibición de la inmunoaglutinación de partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico (Bayer S.A). El método utilizado para la cuantificación ultrasensible de la PCR fue mediante reacción inmunoturbidimétrica

FUNDAMENTOS

Los analitos a estudiar y los fundamentos de las técnicas se describen a continuación:

PROTEINA C REACTIVA

Técnica: *Fudenberg, HH. et al (1980); Donà, V., et al (1987* (Laboratorios Bayer)

Cuando la proteína a analizar (antígeno) reacciona con un anticuerpo específico, por presencia de polietilenglicol, se forman rápidamente inmunocomplejos precipitantes. Si hay un gran exceso de anticuerpos, estos precipitados dan lugar a una turbidez que está en relación con la concentración de proteína en la muestra. La turbidez se mide fotométricamente a una longitud de onda de 340 nm. Con las absorbancias obtenidas en el análisis de una serie de calibradores se construye una curva de calibración de la cual se deriva la concentración de proteína en la muestra.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1c

Técnica: *HIAR, CH.E, 1998* (Laboratorios Bayer)

En este análisis se determina la concentración de HbA1c, la concentración de hemoglobina total (cianometahemoglobina) y la relación entre ambas, que se informa como porcentaje Hb A1c.

Por este método el ion ferroso de la molécula de hemo se oxida a hierro férrico mediante el ferrocianuro potásico el cual oxida la hemoglobina de la muestra a metahemoglobina (Met-Hb), que a continuación se transforma en cianmetahemoglobina por el cianuro potásico del reactivo modificado de Drabkin. La intensidad de color a 531 nm es proporcional a la concentración de hemoglobina total en la muestra.

Para la medida específica de HbA1c se utiliza la inhibición de la aglutinación de partículas de látex. Un aglutinador (polímero sintético que contiene múltiples copias de la porción inmunoreactiva de la HbA1c) produce aglutinación de partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal de ratón, específico para HbA1c. Esta reacción de aglutinación produce un incremento de la absorbancia a 531 nm.

GLUCOSA

Técnica: Trinder P. 1969 (Laboratorios Bayer)

La glucosa es oxidada por la enzima oxidasa (GDO), en presencia de oxígeno (aire) en ácido glucorónico con la formación de peróxido de hidrógeno, el cual, en presencia de la enzima peroxidasa (PDO) se decompone y el oxígeno oxida al cromógeno (4-animofenazona/fenol) que se puede medir por colorimetría (de color rojo).

COLESTEROL TOTAL

Técnica: *Kloses y Shumbergerl* (Laboratorios Bayer)

Los ésteres de colesterol se hidrolizan por la acción de la colesterol éster hidrolasa para liberar colesterol y ácidos grasos. El colesterol libre existente junto con el producido por esta reacción, se oxida por la acción de la colesterol oxidasa en Δ 4-colestenona y peróxido de hidrógeno. Este último en presencia de peroxidasa, oxida el sistema cromógeno (4-aminoantipirina/fenol) en un compuesto de color rojo.

COLESTEROL LDL

Técnica: *Rifai., et al. 1999* (Laboratorios Bayer)

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se precipitan específicamente mediante la adición de heparina. Tras la centrifugación, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las de muy baja densidad (VLDL) se quedan en el sobrenadante, donde se pueden determinar enzimáticamente por el método de colesterol descrito anteriormente. La concentración de concentración de LDL se calcula a partir de la diferencia entre el colesterol total y la concentración de colesterol en el sobrenadante.

COLESTEROL HDL

Técnica: *Burstein, M., et al. (1970); Koeler, DF., et al. (1976)* (Laboratorios Bayer)

Las HDL (lipoproteínas de alta densidad) se separan de los quilomicrones, las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y las LDL (lipoproteínas de baja densidad) por la adición de un reactivo precipitante (ácido fosfo tungestico-cloruro de magnesio) al suero o al plasma. Tras la centrifugación, el contenido de colesterol de la fracción HDL, que permanece en el sobrenadante, se determina mediante el método colorimétrico enzimático que utiliza colesterol esterasa, colesterol oxidasa, peroxidasa y 4-aminoantipirina/fenol (cromógeno).

TRIGLICÉRIDOS

Técnica: *Wahlefeld A. W* (Laboratorios Bayer)

El glicerol liberado en la hidrólisis de los triglicéridos, catalizada por la lipoproteinlipasa, se convierte, mediante la glicerolquinasa en glicerol-3-fosfato, que se oxida a dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno en presencia de la glicerol fosfato oxidasa. En presencia de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida al cromógeno (ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfónico/4-aminofenazona) a un compuesto de color rojo.

CONTROL DE CALIDAD

Todas las valoraciones se realizaron por duplicado (estándares, muestras, controles de calidad). El control de calidad se hizo mediante la utilización de sueros controles normales y anormales de concentración conocida (Sera-Check. Laboratorios Bayer) y para controlar la eficiencia de los instrumentos, calibradores de concentración conocida (Laboratorio Bayer)

MÈTODO ESTADISTICO

Para el procesamiento de la información, las variables de estudio fueron precodificadas en una base de datos diseñada en Epi-info 6.0, para poder establecer la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las variables de estudio (colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, triglicéridos, glicemia, Hb A1c y PCR) y se les realizo la prueba t para dos muestras con varianzas desiguales a cada una de ellas.

La valoración de la concentración de proteína C reactiva (PCR), perfil lipídico, glicemia y HbA1c se realizo en el laboratorio de la Especialización en Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana. Las primeras valoraciones en un instrumento RA-50 (Laboratorios Bayer) y para la HbA1c en un analizador DCA 2000.

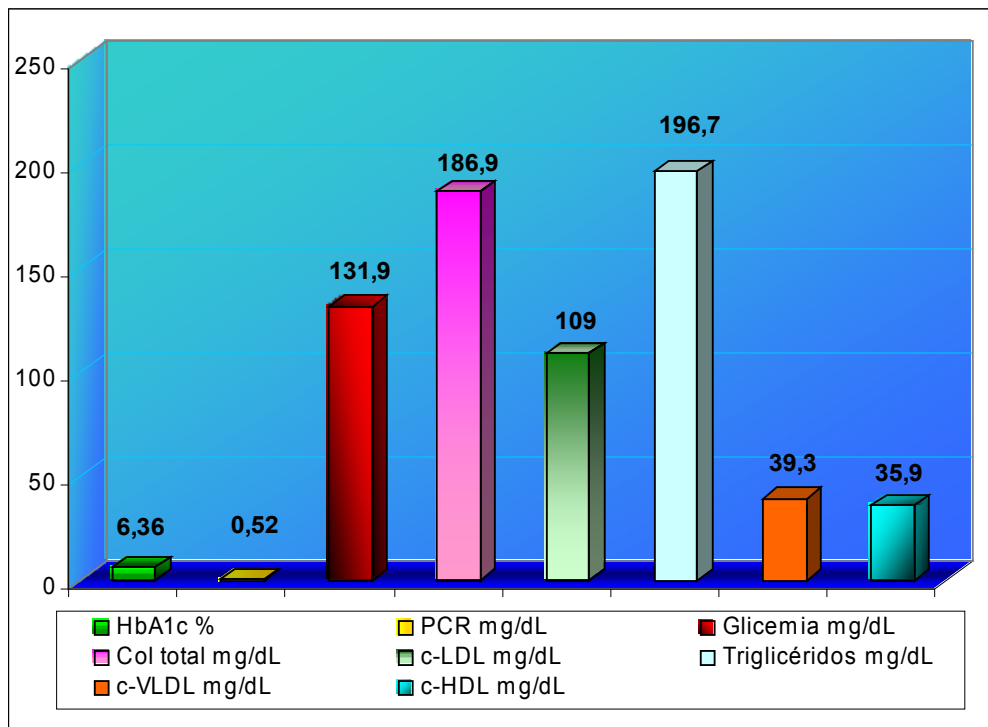
RESULTADOS

Este estudio valoró los niveles de PCR, HbA1c, glicemia y algunos parámetros del perfil lipídico (Col total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados (HbA1c \leq 7.0%) y no controlados (HbA1c $>$ 7.0%), hombres y mujeres seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el Laboratorio Clínico de la Policía Nacional, de la ciudad de Bogotá D.C.

Los promedios y desviación estándar de la HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL) de los diabéticos controlados incluidos en este estudio (n = 150) se muestran en la tabla 1 y en la gráfica 1 respectivamente.

Tabla 1. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col t (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	c- VLDL (mg/dL)
X	6,3	0,52	131,9	186,9	110,6	35,9	196,7	39,3
S	0,5	0,281	32,3	38,5	36,4	5,9	82,3	16,5
VR	\leq 7,0%	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	<200 mg/dL	<110 mg/dL	H: \geq 35 M: \geq 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<30 mg/dL

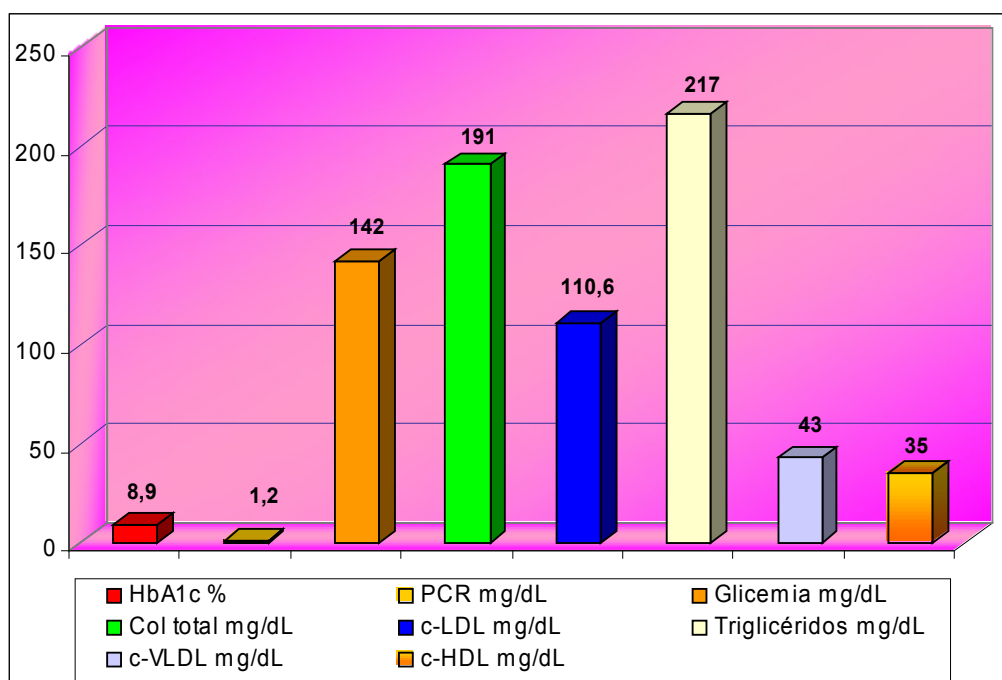


Gráfica 1. Promedios de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

En la tabla 2 y gráfica 2 se describen los promedios y la desviación estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), de los diabéticos tipo 2 no controlados (n=150) seleccionados para este estudio, reflejándose en esta población diabética un pobre control en el metabolismo de los carbohidratos, cuyos valores son directamente proporcionales con los valores de la PCR.

Tabla 2. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col t (mg/dL)	c-HDL (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	c-VLDL (mg/dL)
X	8,9	1,2	142	191	35	109	217	43
S	1,7	0,3	51,2	44	7,6	39,4	112	22
V.R	≤ 7.0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	< 110 mg/dL	<150 mg/dL	< 30 mg/dL



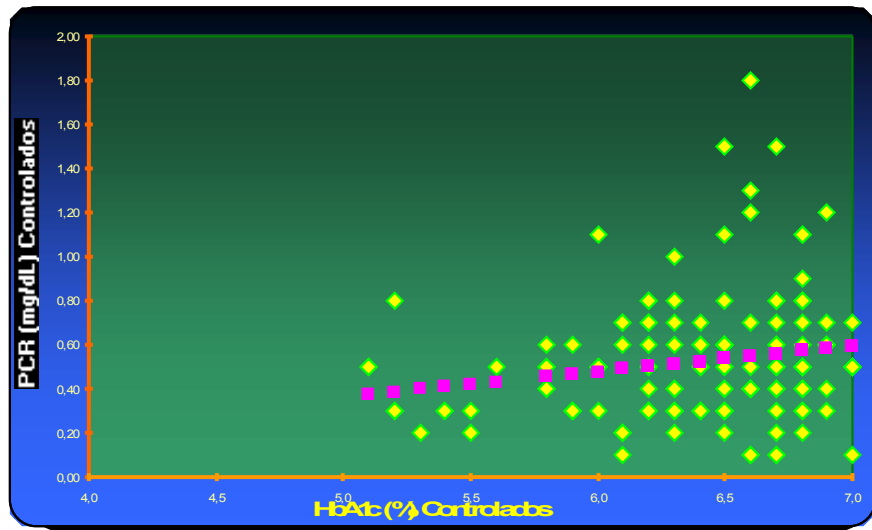
Gráfica 2. Promedios de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

Con el fin de estudiar la correlación entre HbA1c y PCR en los grupos de pacientes controlados y no controlados respectivamente se establecieron en cada grupo parejas de puntos (X, Y) en donde X corresponde al valor de HbA1c y Y corresponde al valor de PCR para cada individuo. Estas parejas se representan en las gráficas 3 y 4.

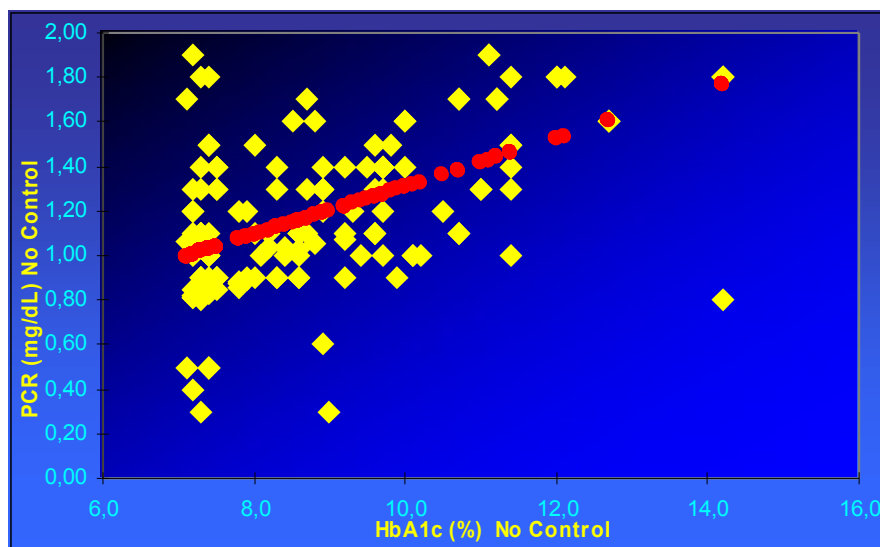
En el primer caso la nube de puntos tiende a ubicarse en la parte inferior derecha del plano cartesiano y en el segundo caso en la parte superior izquierda. En cada grupo se calculó el coeficiente de correlación lineal (r) entre las dos variables encontrando un valor $r = 0.1771$ en el grupo de individuos controlados y un valor $r = 0.5472$ en el grupo de individuos no controlados.

Los valores de r están indicando una correlación más fuerte entre HbA1c y PCR en el grupo de los individuos no controlados que en el grupo de individuos controlados.

Aunque los valores de r no son muy altos en ambos casos se observa que a medida que aumenta el valor de HbA1c, aumenta también el valor de PCR que se expresa en la línea marcada en las gráficas. Esto significa que hay una ligera correlación positiva entre HbA1c y PCR en ambos casos.



Gráfica 3. Relación entre PCR (mg/dL) y HbA1c (%) evaluados en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados (n= 150), seleccionados en Bogotá D.C. 2005-2006



Gráfica 4. Relación entre PCR (mg/dL) y HbA1c (%) evaluados en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados (n= 150), seleccionados en Bogotá D.C. 2005-2006

Con el objeto de comparar los parámetros en estudio por género: femenino (n= 77) y masculino (n= 73), de diabéticos tipo 2 controlados (tablas 3 y 4, respectivamente) y no controlados femenino (n=73), masculino (n=77), (tablas 5 y 6 respectivamente), no se encontraron diferencias significativas en los valores promedio entre géneros.

Tabla 3. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en las diabéticas tipo 2 controladas (n=77) seleccionadas en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005- 2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col t (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	c- VLDL (mg/dL)
X	6,4	0,51	132	187	110,6	36	197	39
S	0,5	0,3	32,3	38,5	36,4	5,9	82,3	16,5
V.R	≤ 7,0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	< 110 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<35 mg/dL

Tabla 4. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=73) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col t (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	Triglicéridos mg/dL	c- VLDL (mg/dL)
X	6,5	0,54	137	180	35	105	199	40
S	0,4	0,2	31,2	42,2	5,7	38,3	75,3	15,1
V.R	≤ 7,0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	< 110 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	< 30 mg/dL

Tabla 5. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en las diabéticas tipo 2 no controladas (n=73) seleccionadas en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col total (mg/dL)	c-HDL (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	C-VLDL (mg/dL)
X	8,9	1,2	142	191	35	109	217	43
S	1,7	0,3	51	44	8	39	112	22
VR	≤ 7,0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	< 110 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	< 30 mg/dL

Tabla 6. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados (n=77) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col total (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	c-HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	C-VLDL (mg/dL)
X	9	1,2	144	189	111	34	210	42
S	1,8	0,4	46	42	40	7	101	19
VR	≤ 7,0%	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	< 110 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	< 35 mg/dL

Al analizar los diabéticos tipo 2 metabólicamente controlados (HbA1c ≤ 7.0%) y no controlados (HbA1c > 7.0%), se agruparon los datos experimentales y se encontró que solo en algunos de los grupos era posible establecer las diferencias entre valores promedios, dado que en otros grupos los tamaños de las muestras eran muy pequeños. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los promedios, para los siguientes grupos etáreos: 41 a 50 años, 51 a 60 años y 61 a 70 años (en todos los casos p > 0.05). Tabla 7 y 8, respectivamente.

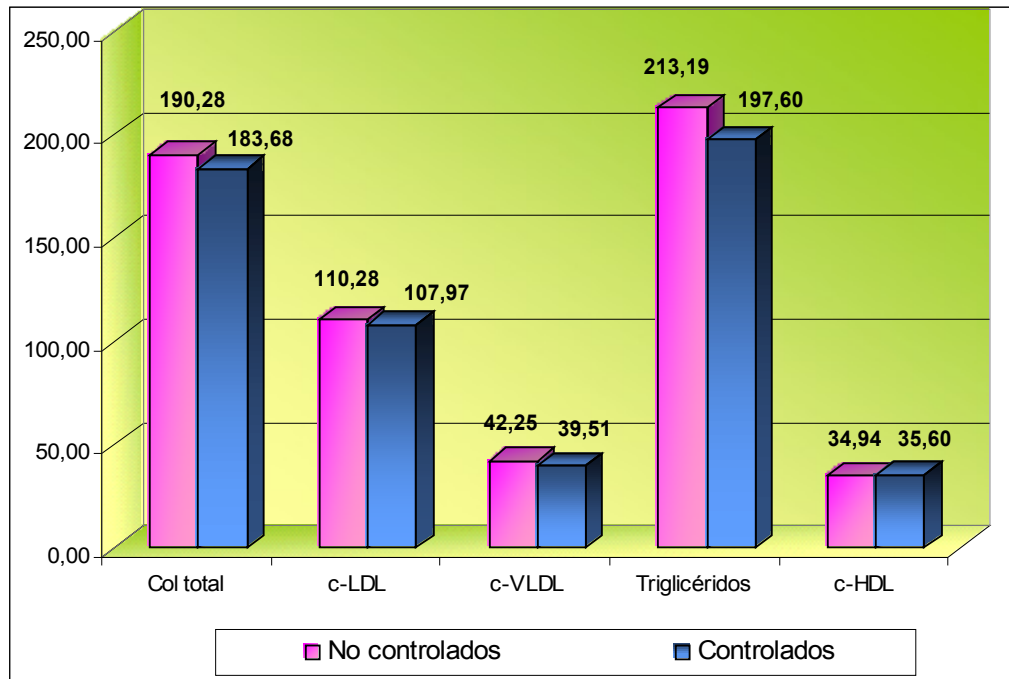
Tabla 7. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 controlados (n=150), agrupados por edades, seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

	Edad	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col total (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	c- LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	c-VLDL (mg/dL)
n= 7	≤ 30								
X	22	6,0	0,4	104	171	35	102	199	39,6
S	4.0	0,7	0,2	33	48	4.0	40	40	8
n= 4	31-40								
X	39	7,0	1,0	130	172	33	104	201	40,2
S	1.0	0.3	0.3	10	54	3.0	43	73	15
n= 38	41-50								
X	46	6,4	0,4	132	183	34	106	240	48
S	3	0,4	0,2	30	30	4	30	83	17
n= 47	51-60								
X	57	7,0	0,6	152	184	34	110	235	47
S	2	0,3	0,3	34	33	5	34	86	17
n= 33	61-70								
X	65	6,0	0,5	162	194	37	119	249	49,8
S	4	0,5	0,3	21	44	4	41	31	6
n= 20	> 71								
X	76,3	6,4	0,6	170	204	39,5	122	250	50
S	3,3	0,3	0,2	25,4	55,4	9,4	42,3	69,1	13,8
VR		≤ 7,0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥45 mg/dL	< 110 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<35 mg/dL

Tabla 8. Promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados (n=150), agrupados por edades, seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005-2006

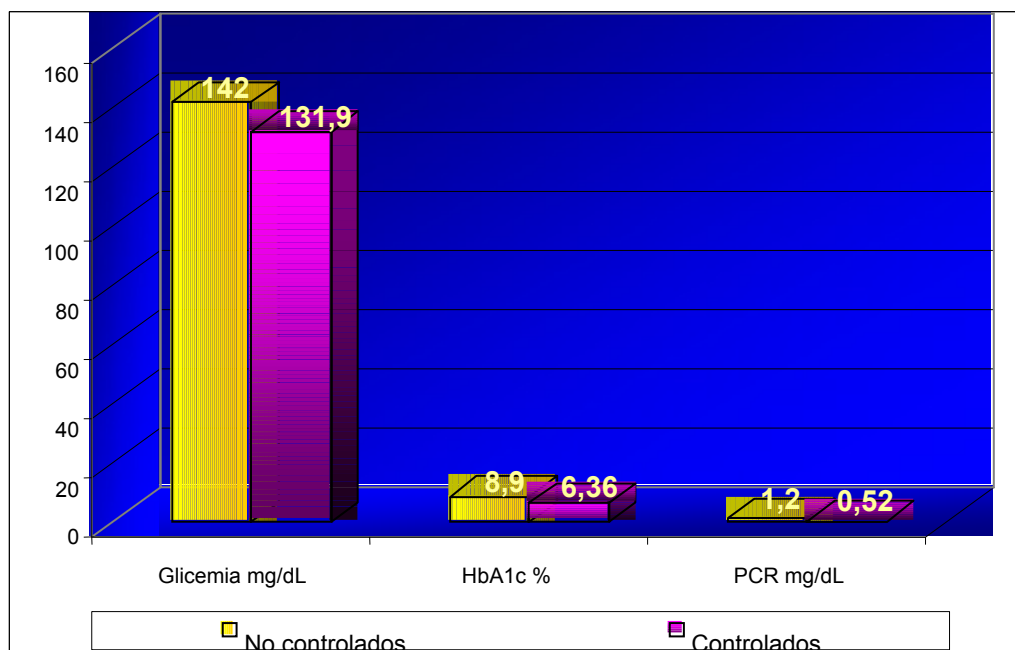
	Edad	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col T (mg/dL)	c- LDL (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	c-VLDL (mg/dL)
n= 7	□ 30								
X	26	8,5	1,4	107	180	107	36	161,2	32,2
S	2,2	1,0	0,3	29	34	37	6	55	11
n= 15	31-40								
X	37,5	9,8	1,3	129,6	184,7	112,4	38,1	168	33,6
S	2,5	1,0	0,2	43,3	19,3	19,6	8,5	72,6	14,5
n= 44	41-50								
X	46,8	9,4	1,3	136,9	194,2	118,6	31,6	224,7	44,9
S	2,0	2,3	0,4	48,1	46,9	50,3	5,3	104,8	21,0
n= 38	51-60								
X	55,4	8,3	1,1	144,5	197	121	34,2	237,7	47,5
S	2,1	1,2	0,4	27,8	41,2	36,6	5,5	80,9	16,2
n= 32	61-70								
X	65,6	9,2	1,2	158,2	198,2	122,9	36,7	239,2	47,8
S	3,1	1,9	0,3	68,5	51,5	37,1	6,9	147,2	27,1
n= 14	> 71								
X	77	7,9	1,0	160	200	128	34	246	49,2
S	5,6	0,8	0,2	37,0	34,7	33,1	8,8	63,5	12,7
VR		≤ 7,0 %	Hasta 10 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	< 110 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<30 mg/dL

La comparación de los promedios de cada uno de los parámetros del perfil lipídico analizados en diabéticos controlados y no controlados se muestra en la gráfica 7, donde se encontró que no hay una diferencia significativa alguna entre ellos (en todos los casos $p > 0.05$).



Gráfica 5. Comparación de los promedios de colesterol total, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos y c-HDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

Para evaluar el buen control metabólico en el paciente diabético tipo 2 se debe determinar el porcentaje de HbA1c, ya que como se observa en la gráfica 6, la glicemia no es el parámetro más indicado para dicha determinación. Constituyéndose la HbA1c como el parámetro más representativo para valorar el control metabólico en el diabético, debido a que esta no se altera por cambios agudos o recientes de las glicemias y depende de la concentración de glucosa del entorno y de la vida media de los glóbulos rojos en el organismo.



Gráfica 6. Comparación de los valores promedio de HbA1c (%), PCR y glicemia (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

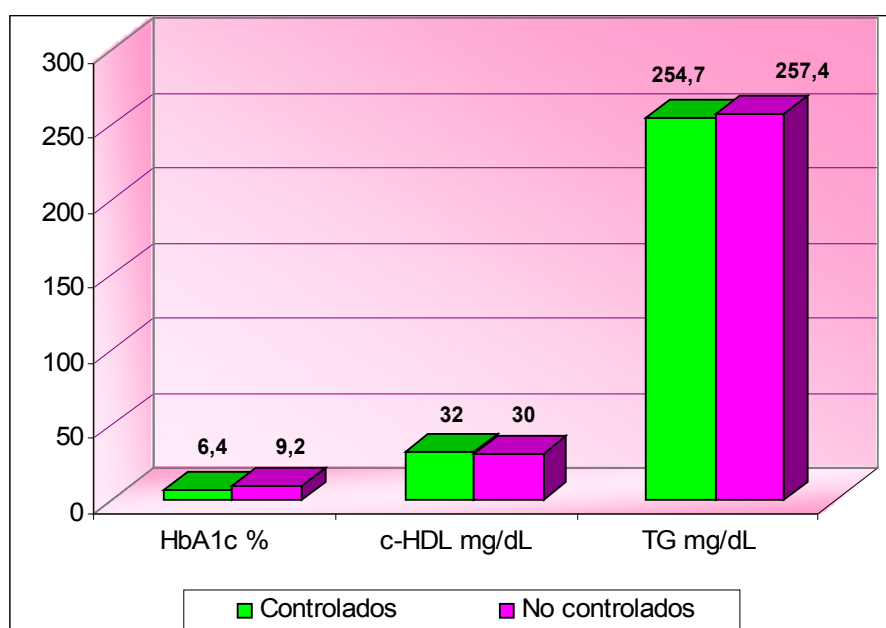
La hipertrigliceridemia y los descensos en los niveles del c-HDL no se correlacionan con el porcentaje de HbA1c en los diabéticos tipo 2 tanto controlados como no controlados, reflejándose esto en las tablas 9 y 10. Los resultados de esta investigación permitieron realizar la clasificación fenotípica de Fredickson Levy y Lee en dislipidemicos tipo IV señalado por la hipertrigliceridemia, lo cual demuestra que la dislipidemia es inherente a la condición de la diabetes siendo independiente del buen control metabólico.

Tabla 9. Comportamiento del c-HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

GENERO	c- HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
X	31,5	254,7
S	2,4	67,8
V.R	H: ≥ 35 ; M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL

Tabla 10. Comparación del c-HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 no controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

GÉNERO	c- HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
\bar{x}	30	257,4
S	3,6	100,2
V.R	H: ≥ 35 ; M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL



Gráfica 7. Comparación de los valores promedio de HbA1c (%), c-HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

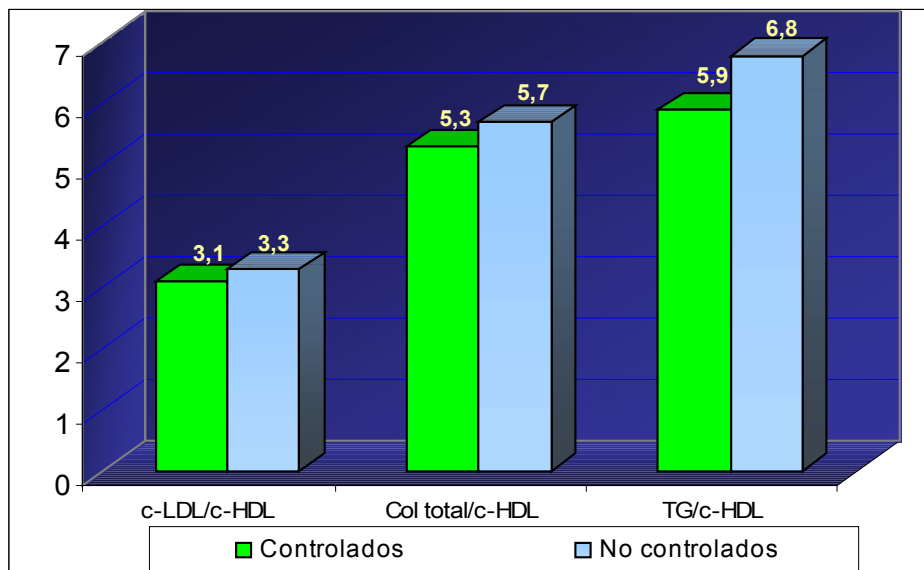
Teniendo en cuenta los valores individuales de algunos parámetros del perfil lipídico (col total, c-HDL y triglicéridos) es posible predecir, por medio de los cocientes LDL/HDL, col total/HDL y TG/HDL, el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 controlados y no controlados incluidos en este estudio como se detalla en las tablas 11 y 12

Tabla 11. Índices de predicción de riesgo aterogénico en diabéticos tipo 2 controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

	c-LDL/c-HDL	Col total/HDL	Triglicéridos/HDL
X	3,1	5,3	5,9
S	1,1	1,4	3,2
V.R	≤ 3,5	≤ 4,5	≤ 3,2

Tabla 12. Índices de predicción de riesgo aterogénico en diabéticos tipo 2 no controlados seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

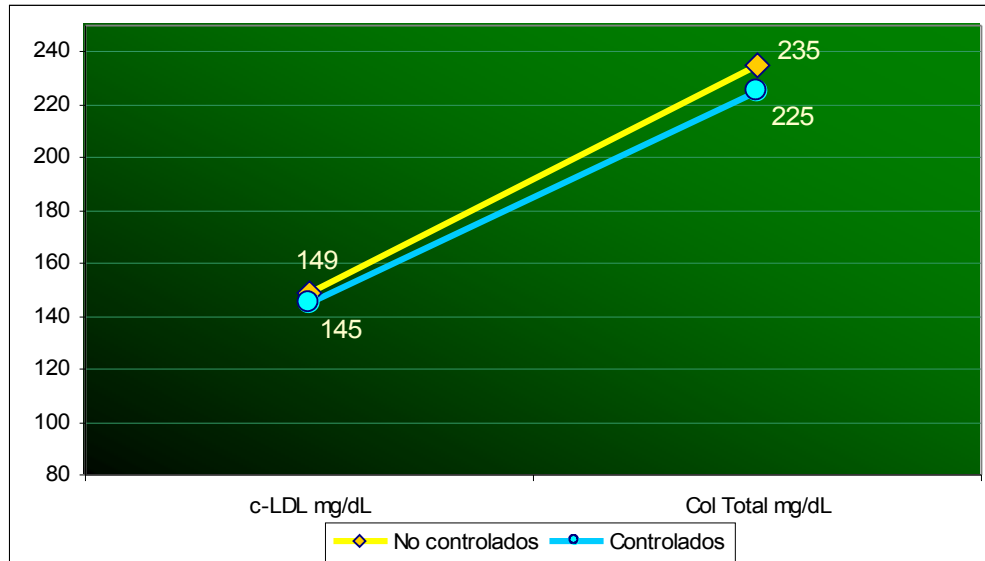
	c-LDL/c-HDL	Col total/HDL	Triglicéridos/HDL
X	3,3	5,7	6,8
S	1,4	1,9	5
V.R	≤ 3,5	≤ 4,5	≤ 3,2



Gráfica 8. Comparación de los valores promedio de c-LDL/HDL, col total/HDL y TG/HDL en diabéticos tipo 2 controlados (n= 150) y no controlados (n=150) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

Tabla 13. Valores elevados de colesterol total y c-LDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=101) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C. 2005-2006

n= (101)	Col total (mg/dL)		c-LDL (mg/dL)	
	Control	No control	Control	No control
X	225	235	145	149
S	17	27	18	26
VR	< 200 mg/dL		< 110 mg/dL	



Gráfica 9. Valores elevados de colesterol total y c-LDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=54) y no controlados (n=57) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional D.C. 2005-2006

Para cada uno de los parámetros valorados de los grupos en estudio se plantearon las siguientes hipótesis:

Ho: No existen diferencias en los promedios de la PCR y la HbA1c en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados, hombres y mujeres seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el Laboratorio Clínico de la Policía Nacional, de la ciudad de Bogotá.

H1: Existe diferencia significativa en los promedios de la PCR y la HbA1c evaluados, en los grupos estudiados.

Las comparaciones de los dos grupos en estudio (pacientes con diabetes mellitus controlados y no controlados) se llevo a cabo con la prueba estadística t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

Tabla 14. Valores de P por la prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales, hallados de HbA1c (%), PCR, glicemia, col total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL).

PÁRAMETROS	VALOR P
Glicemia	0,789361556
Proteína C reactiva (PCR)	7,45112E-50
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	2,4427E-38
Colesterol total	0,169997125
Colesterol HDL	0,392043092
Colesterol LDL	0,604635736
Colesterol VLDL	0,193615564
Triglicéridos	0,14767587

Con los valores P se puede concluir que existen diferencias significativas en los dos grupos estudiados (controlados y no controlados) con relación a la PCR y HbA1c ($p < 0,05$) mientras que en los demás parámetros evaluados (glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos) no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) intergrupos.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo comparar los niveles de HbA1c, PCR, glicemia y algunos parámetros del perfil lipídico (Col total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, controlados (n=150) y no controlados (n=150).

La diabetes mellitus es reconocida mundialmente como un problema de salud pública importante; su prevalencia aumenta cada vez más (7 y 9 %), en nuestro medio, y es causa de un porcentaje importante de morbimortalidad en la estadística de todos los países (*Orrego A. 2004*)

Tradicionalmente, la hiperglicemia crónica se ha considerado como la génesis directa de las alteraciones metabólicas y moleculares responsables de las manifestaciones tardías de la diabetes. Para evitar los efectos adversos consecuentes de la hiperglicemia sostenida investigadores de diversas latitudes han planteado la instauración del buen control metabólico del paciente diabético. En diferentes estudios clínicos se ha comprobado, que el estricto control metabólico de la diabetes previene el desarrollo de complicaciones crónicas específicas (retinopatía, neuropatía, nefropatía, entre otras), de lo que se deduce la importancia de lograr conseguir el mejor control metabólico en todo paciente diabético. (*Vincent M. 2005*)

Para analizar el grado de control y/o compensación de un diabético se consideran diferentes parámetros: a) valoración de su estado físico y síquico; b) estudio del perfil glicémico y la valoración de la hemoglobina glicosilada; c) determinación de los parámetros del metabolismo lipídico y d) factores de riesgo cardiovascular. (*Chalem F. 2005*).

En la actualidad, la valoración global del buen control metabólico de la diabetes, el estándar de referencia, es la hemoglobina glicosilada, parámetro más representativo de la glicosilación no enzimática de proteínas. Desde hace mucho tiempo se consideró que el origen de esta entidad se debía a la hiperglicemia crónica, pero no fue sino hasta 1993 cuando el DCCT (Diabetes Complications Control Trial) demostró que el control estricto de la glicemia en pacientes diabéticos tipo 2 prevenía el surgimiento de las complicaciones crónicas de la enfermedad, debido a varios procesos, tal es el caso de la glicosilación no enzimática de las proteínas, entre otras (*Selvin E. 2004*)

Las proteínas de la membrana del eritrocito sufren glicosilación no enzimática a lo largo de su vida media formando inicialmente una base Schiff que sigue un reordenamiento de Amadori lo que origina productos finales estables, cuya cantidad, así como las proteínas modificadas, se encuentran elevadas en los pacientes diabéticos. Teniendo en cuenta, que la vida media promedio de los eritrocitos es de aproximadamente 90 días, la medición de las fracciones glicosiladas de la hemoglobina del adulto (HbA) tales como la HbA1c refleja fielmente el control glicémico del paciente, correspondiente a tres meses. (*Yudkin. J 2000; Rahbar S. 2005*)

Los resultados de este estudio mostraron que la glicemia en el paciente diabético no es un parámetro representativo para valorar el buen control metabólico, ya que tanto en los diabéticos controlados como en los no controlados, las concentraciones de glicemia no se hallan dentro de los límites considerados de referencia y al confrontarlos no muestran diferencias significativas ($p > 0,05$), mientras que si se comparan los valores de HbA1c en diabéticos controlados y no controlados se observa una marcada variación entre los dos grupos, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La HbA1c no se altera por cambios agudos o recientes de las glicemias y depende de la concentración de glucosa del entorno y de la vida media de los glóbulos rojos en el organismo. Como la vida media de estos hematíes es aproximadamente de 90-120 días, conocer como están “marcados” por la glucosa que circula junto a ellos indica como ha sido el control metabólico durante ese periodo de tiempo. Si bien el 50% aproximado del resultado depende de las concentraciones de glucosa durante las últimas 4-6 semanas. *(Rambar S. 2005)*

Los diabéticos con pobre control metabólico se caracterizan por tener el porcentaje de HbA1c incrementado ($> 7,0\%$), lo cual se asocia significativamente con el incremento de la concentración de PCR sérica como se demostró en este estudio. Al respecto Rodríguez M y Guerrero F (1999) argumentan que en los pacientes metabólicamente no controlados, porcentajes elevados de HbA1c se correlacionan directamente con aumento en los niveles séricos de PCR, mostrando que éste, es un factor asociado al incremento de los niveles de la PCR en diabéticos tipo 2 no controlados. *(Rodríguez M; Guerrero F. 1999)*

El Estudio de Complicaciones prospectivas EURODIAB informó una asociación de HbA1c con marcadores inflamatorios de función endotelial en diabetes, tales marcadores incluyen la proteína C-reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6), y el factor de necrosis tumoral (TNF) Varios estudios han demostrado que concentraciones altas de HbA1c pueden predecir riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo tanto es importante mantener un buen control metabólico estable de la diabetes. *(Rambar S. 2005)*.

Diversos mecanismos biológicos han sido propuestos para explicar la posible relación entre niveles crónicos de hiperglicemia y complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus.

La glucosa puede reaccionar con muchas proteínas diferentes, causando sus alteraciones estructurales y consecuentemente su lesión así como también de numerosos tejidos, incluyendo formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) los cuales pueden contribuir a las diferentes complicaciones en diabetes. La hipótesis fisiológica del proceso por el cual la hiperglicemia influye a enfermedad cardiovascular es considerada como un proceso gradual que ocurre en largos periodos de exposición a concentraciones elevadas de glucosa en sangre. (*Mark B. 2003*).

La diabetes tipo 2 esta asociada con la inflamación crónica en grado bajo pero el mecanismo no está completamente determinado. Estudios *in vitro* han mostrado que la glicación de los productos finales pueden desencadenar una respuesta inflamatoria. La PCR es un factor importante dentro de los elementos de la respuesta de fase aguda debido a la rapidez y al grado en que su concentración aumenta en una gran variedad de estados inflamatorios o de lesión tisular, incluyendo lesión o infarto al miocardio. La PCR es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en respuesta a la liberación de citoquinas (especialmente la IL-6) por parte de leucocitos activados llegando a concentraciones de hasta 100 o más veces su valor basal. (*Schillinger M. 2003*).

El mecanismo biológico por el cual la PCR aumenta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados evaluados no es bien conocido, sin embargo, existen posibles explicaciones al respecto. Una de estas es el estrés oxidativo generado por la hiperglicemia, el cual esta implicado en la producción de inflamación que se evidencia por el aumento de marcadores como la PCR. (*Nakanishi S. 2003*). Esta proteína puede influenciar indirectamente sobre la resistencia a la insulina, la secreción de insulina o de ambas, las cuales pueden alterarse por la respuesta inmune a grandes grados de inflamación sistémica.

Diferentes investigadores han propuesto que las citocinas proinflamatorias, ejercen efecto endocrino, el cual confiere resistencia a la insulina por el hígado, músculo esquelético y tejido vascular endotelial. (*Frank B. 2004; Tiejian W. 2002*).

El aumento en la expresión de citocinas por los adipositos induce incremento de las concentraciones de PCR en pacientes diabéticos no controlados. El proceso inflamatorio se fortalece por condiciones fisiológicas, las cuales median la producción de citocinas y pueden causar bajos grados de inflamación crónica, sugiriendo que la expresión de citocinas derivadas de adipositos pueden jugar un papel en la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, así como, aumentos de PCR. (*Tiejian W. 2002; Arunad. D. 2001*).

La principal implicación del presente estudio demostró que la inflamación no solamente esta asociada con la diabetes sino que también involucra los niveles de hiperglicemia una vez establecida la diabetes. Recientes estudios han reportado que elevadas concentraciones de PCR séricas, están asociadas con niveles altos de insulina, de glucosa y de HbA1c, sugiriendo un importante papel de la inflamación en la resistencia a la insulina y a la intolerancia a la glucosa. En individuos con diabetes mellitus tipo 2 el proceso inflamatorio se halla aumentado, esto se ha evidenciado por el incremento de la concentración de marcadores de inflamación como PCR y de TNF, condición que puede darse en parte, por la hiperglicemia y por la formación de productos glicosados. Evidencias recientes sugieren que la inflamación juega un papel crucial intermediario en la patogénesis de la diabetes, promoviendo incrementos de la proteína PCR y asociándola con hiperglicemia sostenida y resistencia a la insulina (*Tiejian W.2002; Schram M. 2003; Pickup J, Dphil, Frcpath. 2004*). Otro mecanismo que puede explicar la presencia de inflamación en pacientes diabéticos es la alterada permeabilidad endotelial y disminución del flujo sanguíneo limitando la entrega de insulina y promoviendo su resistencia en tejidos metabolitamente activos.

El efecto de las elevadas concentraciones de PCR en pacientes diabéticos no controlados se ve representado por vasodilatación, acumulación de leucocitos y su adherencia a las paredes vasculares, disfunción endotelial, incremento de la permeabilidad capilar y del fluido intersticial. La PCR también disminuye la activación de la ácido nítrico sintasa y por ende la síntesis endotelial del óxido nítrico (potente vasodilatador), mientras incrementa la expresión de moléculas de adhesión al endotelio celular, endotelina 1 y activador del inhibidor 1 del plasminógeno (PAI) (*Mark B. 2003*), factores que generan las complicaciones diabéticas cuya consecuencia puede estar directamente relacionada con el desarrollo de aterosclerosis. Así la respuesta inflamatoria parece ser importante en el desarrollo de enfermedad de la arteria coronaria en sujetos con diabetes tipos 1 y 2. (*Rosenstock J. 2005*).

Diferentes estudios epidemiológicos experimentales y prospectivos han demostrado una asociación de elevados niveles de proteínas de fase aguda en suero, indicando una inflamación subclínica crónica, con enfermedad cardiovascular, se ha planteado la hipótesis de que la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2 están sensiblemente ligadas. La principal proteína de fase aguda implicada en eventos coronarios es la proteína C reactiva la cual es una proteína utilizada como marcador de inflamación sistémica y es sugerido como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. Como también han sido relacionados al incremento de riesgo para desarrollar tardíamente diabetes. Además, los niveles de PCR son mayores en diabéticos comparados con individuos saludables. (*Mark B. 2003*).

En este estudio se observó que los individuos en estudio (tanto controlados como los no controlados) los parámetros analizados del perfil lipídico no se encuentran dentro de sus rangos de referencia. Así, en los controlados, 73% exhibieron hipertrigliceridemia (x: 196,7 mg/dL; \pm 82,3) y c-HDL disminuido (x: 35,9 mg/dL; \pm 5,9); en los diabéticos no controlados el 76% presentaron similar comportamiento (triglicéridos: x: 217,0 mg/dL; \pm 112,0 mg/dL) y decremento de c-HDL (x: 35,0 mg/dL; \pm 7,6). Además, los controlados exhibieron en promedio colesterol (X: 186,9; \pm 38,5) y c-LDL normales (x: 110,6 \pm 36,4) y los no controlados: colesterol (X: 191,0; \pm 44,0) y c-LDL (X: 109; \pm 39,4) Sin embargo 35% de los controlados mostró incremento tanto del colesterol como de las c-LDL, el primero (X: 210,3; \pm 40,3) y las LDL (X: 121,3; \pm 38,5); el 36% de los no controlados mostraron este comportamiento: colesterol (x: 248,6; \pm 36,5) y c-LDL (x: 138,2; \pm 36,3).

Estos resultados demuestran que las modificaciones de estos parámetros del perfil lipídico son inherentes a la condición de diabetes y no están relacionados *per se* al buen control metabólico. Al comparar los resultados obtenidos en este estudio con los obtenidos en el estudio prospectivo cardiovascular Munster (PROCAM), se observó similitud ya que la hipertrigliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes y que la hipercolesterolemia es más común en la población general.

En la diabetes tipo 2 la insulinoresistencia y el exceso de peso favorecen la hipertrigliceridemia, HDL disminuido, LDL pequeñas y densas, aumentos de VLDL altamente aterogénico y exceso de lipoproteína (a), esto se puede explicar mediante el transporte reverso del colesterol. (Szapary P. 2004).

La hipertrigliceridemia se debe posiblemente a un aumento en el intercambio de ésteres de colesterol por triglicéridos, lo que induce reducciones importantes de las HDL. La síntesis incrementada de VLDL puede resultar de un flujo aumentado de ácidos grasos libres (NEFA) hacia el hígado o de una elevada tasa de lipogénesis hepática. Este comportamiento es similar a los obtenidos por diversos estudios realizados a través del tiempo, en los cuales se evidencia que en los diabéticos, los lípidos experimentan cambios cuantitativos y cualitativos.

Las lipoproteínas juegan un papel muy importante en el transporte del colesterol sintetizado por los diferentes tejidos hacia el hígado para depurar y evitar su acumulación. La fracción naciente del HDL es producida por el hígado o el intestino delgado y tiene alta capacidad para captar moléculas de colesterol libre.

Luego de liberarse al torrente sanguíneo, estas lipoproteínas recolectan colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas de otras lipoproteínas (quilomicrones y VLDL) y se unen a la superficie de las células de tejidos periféricos e inducen el traspaso de colesterol libre desde la célula hacia la partícula. Así, las HDL nacientes se convierten en HDL maduras, ricas en colesterol, las que conducen el colesterol al hígado, y a los tejidos esteroideogénicos (glándula suprarrenal, ovarios y testículos). En el hígado, el colesterol se utiliza principalmente para la secreción biliar, tanto como colesterol libre o sintetizando sales biliares.

El colesterol movilizado por las HDL desde los tejidos periféricos hacia el hígado constituye el fenómeno denominado transporte reverso de colesterol, modulado por la proteína de transporte reverso de ésteres de colesterol (CEPT). El efecto benéfico de niveles elevados de c-HDL deriva de su capacidad de remover el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y devolverlo al hígado para su eliminación. (Zavala C. 1999; *Bittner V. 2000*).

Los niveles plasmáticos de colesterol HDL se encuentran determinados por una compleja interacción de factores ambientales, metabólicos y genéticos. Dentro de los factores secundarios que tienen impacto en el c-HDL destacan el ejercicio, tabaquismo, cantidad y calidad de ingesta grasa y el consumo de alcohol. Por otro lado, los factores metabólicos y genéticos que afectan el c-HDL plasmático son las hipertrigliceridemias primarias, diabetes mellitus, obesidad y variantes de los genes que codifican elementos claves del metabolismo de HDL, tales como la apolipoproteína A-I, principal constituyente proteico de las HDL, las lipasas hepáticas y la lipoproteínlipasa (LPL), la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), la enzima esterificadora de colesterol libre (LCAT), el transportador ABCA1 y el receptor de HDL SR-BI5-7. La comprensión de los mecanismos involucrados en las dislipidemias del c-HDL permite un manejo más racional de esta importante variable metabólica determinante del riesgo cardiovascular y aterosclerótico (Cuevas, A. 2004).

Según la clasificación fenotípica ideada por Fredrickson, Levy y Lee los diabéticos exhiben características por las cuales se agrupan como Tipo IV, determinada por presentar hipertrigliceridemia consecuente a sobreproducción de triglicéridos. Esta situación metabólica es la responsable del aumento de la síntesis hepática de triglicéridos y secundariamente de VLDL; y la subsiguiente hipertrigliceridemia, como se observó en este estudio (Bittner V. 2000)

Mucho se ha discutido acerca de considerar la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo de aterosclerosis. La mayoría de los estudios muestran una relación entre riesgo cardiovascular e hipertrigliceridemia, pero su impacto disminuye en los análisis multivariados. Recientemente estudios de metáanálisis tienden a demostrar que los triglicéridos elevados, constituyen un riesgo en la población en general, y mayor aún, en diabéticos y en mujeres.

Independientemente de si los triglicéridos son o no un factor de riesgo, su asociación a déficit y producción de LDL pequeñas y densas con una interrelación fisiopatológica demostrada, explican el incremento de riesgo en estos pacientes. En este estudio se demostró que la relación Triglicéridos/HDL (valor referenciado $< 3,2$) está incrementada en los hipertrigliceridémicos (controlados: $X: 5,9 \pm 3,2$ y en los no controlados: $X: 6,8 \pm 5$), lo cual sugiere alta probabilidad de futuros eventos cardiovasculares. (Cuevas, A. 2004).

La presencia de LDL pequeñas y densas en pacientes hipertrigliceridémicos se explica mediante el transporte reverso de ésteres de colesterol (intercambio de ésteres del colesterol de las LDL por TG que hace que estas LDL “ricas en TG” sean un buen sustrato para la HDL), induciendo la génesis de partículas más pequeñas y más densas, formando así las LDL llamadas “pequeñas y densas”, reconocidas por su poder aterogénico y por su correlación fisiopatológica con la hipertrigliceridemia, en particular, la demostrada en los síndromes de resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico o la diabetes tipo 2. Además, en la actualidad, se ha demostrado que este tipo de lipoproteínas tienen alteraciones estructurales en la apo B-100 que hacen que la interacción con el receptor LDL se vea alterada y la remoción (mediada por receptor de apo B) del plasma sea más dificultosa.

El c-LDL generalmente se encuentra elevado debido en parte a la glicosilación no enzimática de la apoproteína B₁₀₀ de la LDL por la hiperglicemia, además de la baja regulación en sus receptores ocasionada por la insulina. (Boissonett C. 2002)

El porcentaje de diabéticos con niveles altos o moderadamente altos de Colesterol total y c-LDL, evidenciados en este estudio, sugiere el posible impacto que este hallazgo pueda tener sobre la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular y el desarrollo de la aterosclerosis. Esta asociación es apoyada por el estudio de Framingham y por numerosas investigaciones de intervención sobre factores de riesgo. (*Vinocour M. 2002*)

La relación entre el colesterol total y la enfermedad coronaria se basa en el factor LDL, pero también hay una fracción HDL protectora relacionada de forma inversa con el riesgo, y a cualquier concentración sérica de colesterol, el riesgo varía ampliamente en función de la relación colesterol total/c-HDL.

Para algunos investigadores, resulta más conveniente aún y tiene mayor valor predictivo el índice de Castelli (CT/c-HDL), pues este cociente presenta un elevado coeficiente de correlación con el c-LDL por lo que resulta un excelente indicador del riesgo de padecer en el futuro enfermedad cardiovascular. Este riesgo puede ser evaluado por los índices Castelli I y II; índices c-LDL/c-HDL y col total/c-HDL. Aquellos valores por encima de 4,5 para Castelli I y de 3,5 para el II, son de mal pronóstico para la enfermedad isquémica coronaria. Como se observó en los obtenidos en este estudio, tanto en los diabéticos controlados (x: 5,3 y x: 3,1 respectivamente) como no controlados (5,7 y 3,3 respectivamente), demostrando que los dos grupos estudiados tienen este riesgo.

Estos resultados guardan similitud con los obtenidos en el estudio DRECE II y con otros realizados en países occidentales tales como el estudio PROCAM, el estudio MONICA y el LRC-PPS. (Lipid research centers coronary primary prevention trial) en donde niveles altos de colesterol total y descensos de c-HDL predicen futuros eventos coronarios. (*Vinocour M. 2002; Donnelly R. 2000*)

Los resultados obtenidos en rangos de edades y de géneros en pacientes diabéticos controlados como no controlados, reflejan que no existe diferencia significativa en los valores de HbA1c, PCR, glicemia, col total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos lo que sugiere que la edad y el género no son factores dependientes al control metabólico, debido a que las modificaciones de estos parámetros son ocasionadas por factores intrínsecos de la enfermedad, resultados similares se analizaron en el estudio realizado por Dana King y col. (2003)

CONCLUSIONES

- En el diabético, la glicemia no es un parámetro representativo para valorar el buen control metabólico, el estándar de referencia, es la hemoglobina glicosilada.
- Los diabéticos con pobre control metabólico exhiben incrementos de HbA1c (> 7,0%) asociado a incrementos de la concentración de PCR, en comparación con los controlados (HbA1c \leq 7.0%) quienes muestran concentraciones de la proteína, dentro de las cifras referenciadas.
- Las dislipidemias en los diabeticos tipo 2, tanto controlados como no controlados son inherentes a la condición de diabetes y no están relacionados al buen control metabólico
- El porcentaje de diabéticos con hipertrigliceridemia, descenso de c-HDL e hipercolesterolemia (Colesterol total y c-LDL, elevados) y la relación Triglicéridos/HDL muestran similar comportamiento en ambos grupos y sugieren futuros eventos coronarios.
- En ambos grupos de diabéticos estudiados agrupados por género, no existe diferencia significativa en los valores de HbA1c, PCR, glicemia, col total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos, lo que sugiere que estos factores son inherentes al síndrome y no al buen control metabólico
- Existe incrementos significativos del Col T. y de LDL-c proporcionales con la edad
- La hiperglicemia se relaciona positivamente con las concentraciones de triglicéridos y de VLDL-c

BIBLIOGRAFÍA

- Librado Carona Diana Maria. Relación entre el estado de los antioxidantes totales y las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPX) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados de Bogota. 2004, Pág. 37
- Orrego M Arturo, Endocrinología sexta edición, corporación para investigaciones biológicas, Capítulo II, diabetes mellitus. 2004, Pág. 243-295.
- Wyngaarden B James. M.D. Smith Jr. M.D, Bennetti J Claude. M.D.. Tratado de medicina interna, 1994, capítulo 218: diabetes sacarina. Pag 1503-1526
- Rambar Samuel. The Discovery of Glycated Hemoglobin. A Major Event in the Study of Nonenzymatic Chemistry in Biological Systems. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1043: 9–19 (2005). 2005 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1333.002
- Vincent, M. Monnier, A, B. David R. Sell, A and Genuthc, S. Glycation Products as Markers and Predictors of the Progression of Diabetic Complications. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1043: 567–581 (2005). 2005 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1333.065
- Stryer Lubert, Bioquímica. Revertè. Tercera edición. Universidad de Stanford. 1990.
- Kaplan L., Pesce A. Química Clínica. Panamericana. Octava edición. Buenos aires. 1992.
- Herrera E. Bioquímica. Biología molecular y química fisiológica. Interamericana McGraw-Hill. Segunda edición. Madrid, España. 1991

- Zavala Urzúa Carlos. Trastornos del Metabolismo de los Lípidos. Servicio de Nutrición y Diabetes. Hospital del Salvador Facultad de Medicina de la Universidad de Chile Dislipidemias. 1999.
- Castelli, WP: Epidemiology of coronary artery disease: The Framingham study. *Am Journal Med* 1984; 16:4-12.
- Assmann G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. Munich: MMV Medizin Verlag GmbH Munchen, 1993.
- Burnand B, Wietlisbach V, Riesen W, Noseda G, Barazzoni F, Rickenbach M et al. Blood lipids in the Swiss population: MONICA Study 1988-1989. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 48 Suppl: 29-37.
- Villar F, Banegas FR, Rodríguez F y Del Rey J. Mortalidad Cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327
- Selvin Elizabeth, Marinopoulos Spyridon, Berkenblit Gail, Rami Tejal, Brancati Frederick, Powe Neil, Golden Sherita. 2004. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 141:421-431.
- Yudkin J. S, A. Panahloo, C. Stehouwer, J.J. Emeis, K. Bulmer, V. Mohamed-Ali, A.E. Denver. 2000. The influence of improved glycaemic control with insulin and sulphonylureas on acute phase and endothelial markers in type II diabetic subjects. *Diabetología.* 43: 1099-1106.
- Mark B, Pepys and Gideon M. Hirschfield. 2003. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 111: 1805-1812.
- Schillinger Martin, Exner Markus, Amighi Jasmin, Mlekusch Wolfgang, Sabeti Schila, Rumpold Helmut, Wagner Oswald, Minar Erich. 2003. Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation.* 108:2323-2328.

- Tiejian Wu, Joan P. Dorn, Richard P. Donahue, Christopher T. Sempos, Maurizio Trevisan. 2002. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose and haemoglobin glycosylated. *Am J Epidemiol.* 155: 65-71.
- Schram Miranda, Chaturvedi Nish, Schalkwijk Casper, Giorgino Francesco, Ebeling Pertti, Fuller John, Stehouwer Coen. 2003. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes.
- Pickup John, DPHIL, FRCPATH. 2004. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27: 813-823.
- Monnier Vicent, sell David, Genuth Saul. 2005. Glycation Products as Markers and Predictors of the Progression of Diabetic Complications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1043: 567–581
- Kriketos Adamandia, Greenfield Jerry, Peake Phil, Furler Stuart, Denyer Gareth, Charlesworth John, Campbell Lesley. 2004. Inflammation, insulin resistance and adiposity. *Diabetes Care.* 27: 2033-2040.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular.* Segunda edición. Madrid, España. Interamericana Mc Graw Hill. 1995. pp 357-375.
- Divo A, Carmona O, Goniz M. *Microbiología medica.* Cuarta edicion. Caracas, Venezuela. Interamericana Mc Graw Hill. 1990. p 251.
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special referente to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum Amyloid A protein. *Immunology.* 1983. 34: 141-212.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Rusell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England journal of medicine.* 1997. 336: 973-979.
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999. 7(2): 169-177.

- Clyne B, Olshaker JS. The C reactive protein. Department of surgery, University of Maryland medical system. Baltimore, USA. 17(6): 1019-1025.
- Wang HW, Wu Y Chen Y Sui SF. Department of biological Sciences and biotechnology, State-key Laboratory of biomembranes, Tsinghua University, Beijing, P. R. China. Polymorphism of structural forms of C-reactive protein. Journal molecular medicine. 2002. 6: 665-671.
- Sánchez Suárez Diana Carolina. Relación entre las concentraciones de proteína C reactiva y perfil lipídico como posibles predictores de riesgo cardiovascular en escolares de la región oriental de Colombia 2002-2003. Pontificia Universidad Javeriana, Julio 08 de 2003.
- Palinski, W; Witztum, J.L. 1995. Oxidative stress and diabetes mellitus. En: Schwartz, C.J; Born, G. V. R (eds). New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease. London: Current Science, 111-123.
- West, K; Ahuja, M; Bennet, P; Czyzyka, A; de Acosta, O; Fuller, J. 1983. The role of circulating glucose and triglycerides concentration and their interaction with others "risk factor" as determined of arterial disease in nine diabetic population samples from WHO multinational study. Diabetes care, 1983; 6:361-369.
- Rodríguez M. Martha and Guerrero R. Fernando. 1999. Increased Levels of C-Reactive Protein In Noncontrolled Type 2 Diabetic Subjects. Journal of Diabetes and Its Complications. 1999. 13:211-215.
- Nakanishi S. Yamane K. Kamel N. Okuro M. Kohno N. Elevated C-Reactive Protein Is a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes in Japanese Americans. Diabetes Care. 2003. 26:2754-2757.
- King, D., Mainous, A., Buchanan, T., Pearson, W. 2003. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. Diabetes Care. 26: 1535-1539.

- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The Physiological structure of human C reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 199 Feb 15:7(2): 169-177.
- Smord Roberto. Metabolismo normal de las lipoproteínas. *Avances en dislipidemias Parke-David*. 1996. Fasciculo 1.
- Mollerach Biruta. Importancia de las HDL en patología humana. *Avances en dislipidemias Parke-David*. 1996. Fasciculo 9.
- M. Guerra, D. Luján, M. Alvarado, D. Moreno, M. Silva. Estudio del perfil lipídico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de bogotá *UNIVERSITAS SCIENTIARUM, Revista de la Facultad de Ciências* 2005 julio-diciembre Vol. 10, 81-89
- Múnera, M. Escobar S. 2002. *Cartas del laboratorio clínico No.1 congregación mariana fundación santa Maria*.
- Goberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. 2001; 86(3) 97671.
- Rafael Carmena MD, FACP, FRCP. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: Rationale and evidence for correcting the lipid imbalance *Edin* October 3 April 2005
- Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MCE, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Impact of physicians' beliefs and practices on cholesterol levels in patients with type 2 diabetes: A longitudinal assessment *American Heart Journal*. January 2005 (Vol. 149, Issue 1, Pages 104-111)
- Stein EA. Management of dyslipidemia in the high-risk patient *American Heart Journal*. December 2002 (Vol. 144, Issue 6 (Supplement), Pages S43-S50).

- Gotto Jr AM. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease American Heart Journal December 2002 (Vol. 144, Issue 6 (Part 2), Pages 33-42.
- Frank B. Hu, James B. Meigs, Tricia Y. Li, Nader Rifai, and JoAnn E. Manson. 2004. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes, Vol 53, March.
- Pradhan Aruna D. Manson JoAnn E. Rifai Nader. Buring Julie E. Ridker Pail M. 2001, C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA, july – vol 286, No.3.
- Chalem F. Tratado de medicina interna. 2005, editorial Celsus 4a de. Bogotá
- Guyton Arthur Clifton. Tratado de fisiología medica. 2001, editorial McGraw Hill interamericana, 10a de. México
- Lehninger Albert L, Principles of biochemistry. 2000, Editorial Worth Puplichers, 3a de. New York.
- Bloomgarden Zt. Obesity And diabetes, Diabetes Care. 2000; 23:1584-90.
- Kahn BB, Flierjs. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106:473-81.
- Julio Rosenstock, Bernard Zinman, Liam J. Murphy, Stephen C. Clement, Paul Moore, C. Keith Bowering, Rosa Hendler, Shu-Ping Lan, and William T. Cefalu. 2005. Inhaled Insulin Improves Glycemic Control When Substituted for or Added to Oral Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial Ann Intern Med, Oct; 143: 549 - 558.
- Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin KM, Heinze E. 2004. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. Int J Obes Relat Metab Disord. Feb (Vol. 28, Issue 2, Pages 307-13

- Szapary PO, Rader DJ. 2004. The triglyceride–high-density lipoprotein axis: An important target of therapy? *American Heart Journal*. August (Vol. 148, Issue 2, Pages 211-221)
- Bittner V, Simon JA, Fong J, Blumenthal RS, Newby K, Stefanick ML. 2000. Correlates of high HDL cholesterol among women with coronary heart disease *American Heart Journal* February (Vol. 139, Issue 2, Pages 288-296)

ANEXO 1. Valores individuales, promedio y desviación estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/Dl) de diabéticos tipo 2 (n=300) seleccionados en la EPS Virrey Solís y en el laboratorio clínico de la Policía Nacional de Bogotá D.C 2005 – 2006

	HbA1c (%)	PCR (mg/Dl)	Glicemia (mg/Dl)	Col t (mg/Dl)	c- LDL (mg/Dl)	c- HDL (mg/Dl)	Triglicéridos (mg/Dl)	c-VLDL (mg/Dl)
	12,7	1,60	322	138	51,8	30	271	54,2
	7,3	0,82	207	146	77,5	30,9	188	37,6
	11,4	1,40	142	121	70,6	54	132	25,4
	9,2	0,90	105	172	92,8	48	146	29,2
	7,5	0,85	111	128	50,8	26,6	243	48,6
	7,2	0,81	116	153	77,5	59,5	75	15
	8,0	1,10	163	203	109,1	39,9	255	51
	7,8	0,86	138	177	96,3	45,1	158	31,6
	7,3	0,82	100	230	149	33	230	48
	8,4	1,00	186	149	82,7	35,7	143	28,6
	7,1	1,70	158	211	135	37	177	35,4
	10,0	1,40	195	285	114	42	127	25,4
	7,8	0,87	157	155	90	38,2	124	24,8
	9,9	0,90	75	153	64,4	33,4	256	51,2
	8,6	1,10	223	210	134,8	40	161	32,2
	9,7	1,00	252	242	138	47	325	65
	10,1	1,00	69	164	100	46	89	17,8
	10,2	1,00	143	186	110,8	47	126	25,2
	7,3	1,10	142	181	108,8	45	126	25,2
	8,7	1,10	82	242	160,6	41	182	36,4
	8,0	1,50	144	201	124,4	37	183	36,6
	8,1	1,00	166	171	94,4	45	148	29,6
	7,2	0,81	167	192	97	50	90	18
	7,2	0,82	97	235	146,2	36	241	48,2
	9,6	1,10	125	190	42	19	649	129,8
	7,5	0,90	107	158	92	22	214	42,8
	10,0	1,60	121	204	126	28	250	50
	8,3	0,90	142	227	143	27	287	57,4
	7,4	0,50	105	142	58	32	192	38,4
	10,7	1,10	106	242	158	36	235	47
	11,4	1,00	111	178	99	32	231	46,2
	14,2	1,80	80	180	98	29	263	52,6
	8,6	0,90	116	256	187	33	179	35,8
	7,3	0,80	163	259	188	31	196	39,2
	11,0	1,30	154	274	152,3	23,9	479	65,8
	7,3	0,90	147	265	119,3	28,3	587	117,4
	9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4

	11,4	1,50	135	185	105	25	276	55,2
	12,0	1,80	166	195	126	43	131	26,2
	8,9	1,30	161	305	226	28	257	51,4
	7,4	1,00	158	170	95	35	197	39,4
	10,7	1,70	121	207	139	33	177	35,4
	11,1	1,90	243	118	40	36	210	42
	7,3	0,90	147	265	119,3	28,3	587	117,4
	7,2	1,00	103	182	110,2	34	179	35,8
	12,7	1,60	322	138	51,8	30	271	54,2
	14,2	0,80	80	180	98	29	263	52,6
	7,4	0,50	105	142	58	32	192	38,4
	10,1	1,00	69	206	139	34	177	35,4
	11,2	1,70	253	248	170	31	230	46
	9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4
	7,2	1,20	161	173	90	45	180	36
	8,6	1,00	223	210	134,8	40	161	32,2
	7,5	1,40	165	247	169	31	233	46,6
	8,8	1,60	189	195	109	33	264	52,8
	8,6	1,10	129	220	145	30	200	40
	9,7	1,20	102	178	113,2	42	99	19,8
	7,3	1,10	108	159	96	33	145	29
	7,4	1,50	141	180	122	38	96	19,2
	8,7	1,30	135	125	11,5	25,7	429	85,8
	9,2	1,07	95	106	43,3	32,3	142	28,4
	8,6	1,03	100	159	96	33	145	29
	7,3	1,30	148	247	169	31	233	46,6
	8,4	1,04	112	182	110	38,2	159	31,8
	7,1	1,06	105	106	43,3	32,3	142	28,4
	8,8	1,05	107	185	110	39	160	32
	8,7	1,70	150	216	151	42	113	22,6
	7,5	1,30	162	264	147	30	432	86,4
	7,2	1,04	115	155	82	32,4	203	40,6
	7,5	1,40	180	198	114	33	252	50,4
	8,2	1,04	75	176	95	33	230	46
	8,3	1,30	130	205	118	30	280	56
	9,2	1,40	138	205	118	30	280	56
	7,4	0,90	105	142	58	32	192	38,4
	6,8	0,70	128	211	141,3	32,7	185	37
	5,6	0,50	107	185	110	39	160	32
	6,5	0,60	121	133	69,9	46,3	84	16,8
	6,5	0,50	106	182	110	38,2	159	31,8
	5,1	0,50	80	176	95	33	230	46
	6,5	0,60	130	220	145	30	200	40
	6,5	0,60	146	210	137,8	42	141	28,2
	6,5	0,40	107	178	113,2	42	99	19,8
	6,4	0,60	89	236	163	35	165	33
	6,8	0,30	146	192	117,8	40	161	32,2
	5,2	0,30	95	233	150	34	234	46,8

5,4	0,30	136	205	134	40	135	27
6,5	0,30	135	266	141	56	335	67
6,2	0,30	138	205	118	30	280	56
6,8	0,40	100	159	96	33	145	29
6,2	0,50	130	180	122	38	96	19,2
6,6	1,30	186	198	114	33	252	50,4
6,5	0,30	158	247	169	31	233	46,6
6,9	1,20	195	195	109	33	264	52,8
6,6	0,40	157	232	156	39	185	37
6,8	0,50	146	212	103	24	423	84,6
6,6	0,40	166	233	158	33	209	41,8
6,9	0,60	161	216	151	42	113	22,6
6,7	0,40	158	264	147	30	432	86,4
6,3	0,20	121	219	149	32	189	37,8
6,6	1,80	243	176	112	43	99	19,8
6,0	0,30	118	183	101	24,2	279	55,8
5,9	0,30	123	125	11,5	25,7	429	85,8
6,0	0,50	100	242	157	32	255	51
7,0	0,50	123	126	51,6	42,8	153	30,6
6,8	0,80	118	173	89,9	31,5	253	50,3
6,8	0,50	156	159	86,4	34,6	180	36
6,7	0,80	151	165	89,8	35	191	38,2
6,0	0,50	100	242	157	32	255	51
7,0	0,50	123	126	51,6	42,8	153	30,6
6,5	0,40	107	178	113,2	42	99	19,8
6,6	0,40	157	232	156	39	185	37
6,7	0,50	152	184	117	40	130	26
6,1	0,20	100	106	43,2	33	142	28,4
6,8	0,80	118	173	89,9	31,5	253	50,3
6,8	0,50	158	163	88,8	36	191	38,2
6,8	1,10	146	192	117,8	40	161	32,2
6,8	1,10	146	192	117,8	40	161	32,2
5,2	0,30	95	233	150	34	234	46,8
5,1	0,50	80	176	95	33	230	46
6,1	0,20	100	106	43,2	33	142	28,4
5,4	0,30	136	205	134	40	135	27
6,5	0,60	162	163	88,8	36	191	38,2
5,9	0,30	110	185	110	39	160	32
6,3	0,40	109	182	110	38,2	159	31,8
6,4	0,70	120	220	145	30	200	40
6,5	0,50	110	178	113,2	42	99	19,8
6,9	0,40	151	192	117,8	40	161	32,2
5,5	0,20	142	205	134	40	135	27
6,4	0,50	132	100	45,4	36,4	91	18,2
6,5	0,60	121	215	138	30	235	47
6,7	0,40	112	155	82	32,4	203	40,6
6,2	0,70	160	165	89,8	35	191	38,2
6,3	0,80	108	106	43,3	32,3	142	28,4
5,8	0,40	95	236	163,6	33	182	36,4

6,4	0,30	245	176	112	43	99	19,8
6,6	0,10	98	156	90	33	160	32
6,8	0,20	94	236	164,8	39,2	160	32
6,1	0,10	89	242	157	32	255	51
6,7	0,40	121	173	89,9	31,5	253	50,6
6,2	0,30	135	180	122	38	96	19,2
5,8	0,60	132	125	11,5	25,7	429	85,8
6	1,10	105	106	43,3	32,3	142	28,4
6,3	0,40	125	205	118	30	280	56
5,8	0,50	110	185	110	39	160	32
6,7	0,10	102	182	110	38,2	159	31,8
6,5	0,20	181	215	138	30	235	47
6,2	0,40	175	159	52	30	386	77,2
6,4	0,30	150	192	117,8	40	161	32,2
6,7	1,50	156	184	117	40	130	26
6,9	0,60	160	209	121,4	57	153	30,6
7	0,10	105	159	96	33	145	29
6,2	0,60	181	148	80	29	371	74,2
7,9	0,89	165	154	76,5	46,5	150	30
7,4	0,83	190	217	145	52,4	88	17,6
8,9	1,40	105	236	163,4	47,8	114	22,8
11,0	1,30	154	274	152,3	23,9	479	65,8
7,3	0,90	147	265	119,3	28,3	587	117,4
9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4
7,9	0,90	154	145	40,7	22,1	401	80,2
7,2	1,10	103	182	110,2	34	179	35,8
10,5	1,20	192	139	55,2	26,6	281	56,2
7,3	0,90	154	164	81,5	46,5	175	35
8,6	1,10	161	129	59,9	34,2	161	32,2
7,8	0,88	125	145	71,7	34,9	177	35,4
7,2	0,82	152	162	105	36	102	20,4
7,3	0,84	173	170	111,6	34	112	22,4
8,9	1,20	164	224	148,9	38,3	174	34,8
11,4	1,80	257	134	71	29	171	34,2
8,3	1,40	135	246	183,4	42	93	18,6
7,2	0,85	161	173	90	45	180	36
7,5	0,90	121	208	135	35	180	36
8,0	0,90	243	174	109	42	100	20
7,4	1,00	139	151	76,6	38	182	36,4
11,4	1,50	135	185	105	25	276	55,2
12,0	1,80	166	195	126	43	131	26,2
8,9	1,30	161	305	226	28	257	51,4
7,4	1,00	158	170	95	35	197	39,4
10,7	1,70	121	207	139	33	177	35,4
11,1	1,90	243	118	40	36	210	42
9,8	1,50	139	249	174	30	227	45,4
9,6	1,30	220	205	120	31	272	54,4
11,2	1,70	253	248	170	31	230	46
12,1	1,80	189	217	138	30	242	48,4

7,5	0,90	121	208	135	35	180	36
9,6	1,10	125	190	42	19	649	129,8
7,5	0,90	107	158	92	22	214	42,8
10,0	1,60	121	204	126	28	250	50
8,3	0,90	142	227	143	27	287	57,4
7,4	0,50	105	142	58	32	192	38,4
10,7	1,10	106	242	158	36	235	47
11,4	1,30	111	178	99	32	231	46,2
14,2	1,80	80	180	98	29	263	52,6
8,6	0,90	116	256	187	33	179	35,8
7,3	1,10	163	259	188	31	196	39,2
7,3	1,10	173	170	111,6	34	112	22,4
12,7	1,60	322	138	51,8	30	271	54,2
14,2	1,80	80	180	98	29	263	52,6
11,2	1,70	253	248	170	31	230	46
9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4
7,4	1,05	105	142	58	32	192	38,4
9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4
7,3	1,80	163	259	188	31	196	39,2
14,2	1,80	80	180	98	29	263	52,6
7,2	1,90	161	173	90	45	180	36
9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4
7,4	1,80	95	142	58	32	192	38,4
7,4	1,50	105	142	58	32	192	38,4
9,7	1,40	120	175	109,4	45,2	92	18,4
9,0	0,30	118	183	101	24,2	279	55,8
7,5	1,30	162	264	147	30	432	86,4
7,2	0,40	115	155	82	32,4	203	40,6
9,5	1,40	180	198	114	33	252	50,4
9,7	1,30	156	184	117	40	130	26
8,9	1,30	160	209	121,4	57	153	30,6
7,1	0,50	105	159	96	33	145	29
7,2	1,20	115	155	82	32,4	203	40,6
7,8	1,20	75	176	95	33	230	46
7,3	0,30	130	205	118	30	280	56
8,2	1,10	138	205	118	30	280	56
9,3	1,20	148	247	169	31	233	46,6
9,4	1,00	112	182	110	38,2	159	31,8
7,9	1,20	105	106	43,3	32,3	142	28,4
8,5	1,60	107	185	110	39	160	32
9,6	1,50	151	192	117,8	40	161	32,2
9,2	1,10	100	159	96	33	145	29
7,3	1,40	148	247	169	31	233	46,6
7,4	1,10	112	182	110	38,2	159	31,8
8,9	0,60	105	106	43,3	32,3	142	28,4
7,2	1,30	138	205	118	30	280	56
5,9	0,30	123	125	11,5	25,7	429	85,8
6,0	0,50	100	242	157	32	255	51
7,0	0,50	123	126	51,6	42,8	153	30,6

6,8	0,80	118	173	89,9	31,5	253	50,3
6,8	0,50	156	159	86,4	34,6	180	36
6,7	0,80	151	165	89,8	35	191	38,2
6,2	0,80	115	160	93	35	154	30,8
6,1	0,70	100	106	43,3	32,3	142	28,4
5,9	0,30	93	236	163,6	33	182	36,4
6,4	0,50	122	218	136	43,6	192	38,4
6,8	0,90	136	137	74,3	36,7	130	26
6,5	0,60	123	100	45,4	36,4	91	18,2
6,5	0,30	108	155	82	32,4	203	40,6
6,7	0,60	115	268	179,4	34,6	270	54
6,6	0,40	93	236	164,8	39,2	160	32
7,0	0,50	166	209	121,4	57	153	30,6
6,8	0,50	158	163	88,8	36	191	38,2
6,7	0,10	152	184	117	40	130	26
6,7	0,30	179	215	138	30	235	47
6,3	0,30	181	159	52	30	386	77,2
6,3	0,70	176	148	80	29	371	74,2
5,3	0,20	123	176	100	37	191	38,2
7,0	0,50	188	182	94	31	280	56
6,4	0,30	100	156	90	33	160	32
6,7	0,50	117	215	138	30	235	47
6,1	0,70	100	106	43,3	32,3	142	28,4
6,2	0,30	138	205	118	30	280	56
6,8	0,40	100	159	96	33	145	29
6,5	0,60	123	100	45,4	36,4	91	18,2
6,5	0,30	108	155	82	32,4	203	40,6
6,6	1,20	186	198	114	33	252	50,4
6,5	0,30	158	247	169	31	233	46,6
6,9	0,30	195	195	109	33	264	52,8
6,6	0,10	157	232	156	39	185	37
6,8	0,40	146	212	103	24	423	84,6
6,7	0,60	152	184	117	40	130	26
6,8	0,30	146	192	117,8	40	161	32,2
6,8	0,80	118	173	89,9	31,5	253	50,3
6,1	0,60	100	105	42,3	32,5	143	28,4
6,6	0,40	157	232	156	39	185	37
6,6	0,70	157	232	156	39	185	37
6,8	0,30	158	163	88,8	36	191	38,2
6,5	0,60	123	100	45,4	36,4	91	18,2
7,0	0,70	181	173	90	45	180	36
6,6	0,50	157	232	156	39	185	37
6,5	1,50	110	178	113,2	42	99	19,8
6,9	0,70	151	192	117,8	40	161	32,2
5,5	0,30	142	205	134	40	135	27
6,4	0,50	132	100	45,4	36,4	91	18,2
6,5	0,60	121	215	138	30	235	47
6,7	0,20	112	155	82	32,4	203	40,6
6,2	0,70	160	165	89,8	35	191	38,2

	6,3	1,00	108	106	43,3	32,3	142	28,4
	5,8	0,40	95	236	163,6	33	182	36,4
	6,4	0,30	245	176	112	43	99	19,8
	6,8	0,60	100	159	96	33	145	29
	5,2	0,80	75	176	95	33	230	46
	6,3	0,30	130	205	118	30	280	56
	6,2	0,80	138	205	118	30	280	56
	6,4	0,60	150	192	117,8	40	161	32,2
	6,7	0,50	156	184	117	40	130	26
	6,9	0,60	160	209	121,4	57	153	30,6
	7	0,50	105	159	96	33	145	29
	6,2	0,50	181	148	80	29	371	74,2
	6,5	1,10	175	198	114	33	252	50,4
	6,5	0,80	165	247	169	31	233	46,6
	6,3	0,60	148	247	169	31	233	46,6
	6,4	0,50	112	182	110	38,2	159	31,8
	5,9	0,60	105	106	43,3	32,3	142	28,4
	5,8	0,50	107	185	110	39	160	32
	6,7	0,70	150	216	151	42	113	22,6
	6,3	0,30	130	205	118	30	280	56
	6,5	0,30	175	198	114	33	252	50,4
X̄	7,7	0,9	139	187	109	35	205	41
S	41	1,8	41,8	6,6	93,5	38,6	18,3	45
V. R	≤ 7,0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	< 110 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<30 mg/dL

ANEXO 2: ENCUESTA

PACIENTE No:

FORMULARIO PARA EL INGRESO DE LOS PAICENTES AL ESTUDIO:
RELACION ENTRE LA PCR Y EL BUEN CONTROL METABOLICO EN
PAICENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CONTROLADOS Y NO
CONTROLADOS.

MARQUE CON UNA X AL LADO EN CASO AFIRMATIVO:

•PRESENTO USTED EN LOS ULTIMOS TRES MESES:

1. Infección grave en laguna parte de su cuerpo que ameritara estar hospitalizado.
2. Tiene usted diagnostico de artritis reumatoide, lupus o alguna enfermedad del colágeno.
3. Presento usted infarto cerebral o infarto agudo de miocardio en los últimos tres meses.
4. Usted presenta diagnostico conocido de cáncer

5. Le han diagnosticado pancreatitis
6. Ha perdido usted el 10% o mas de kilogramos de su peso
7. Le han diagnosticado retinopatía diabética
8. Presenta usted nefropatia diabética
9. Ha presentado ulceras en las extremidades inferiores
10. Le han realizado alguna amputación por diabetes
11. Ingiere alcohol mas de un día a la semana
12. Fuma

•EN CASO DE PRESENTAR UNA O MAS X NO DEBE INGRESAR AL ESTUDIO

Nombres _____ Apellidos _____ H.C. _____
Edad _____ Genero _____ Tiempo de diagnostico
de diabetes _____ Peso _____ Talla _____ Medicamentos
que recibe actualmente _____ Dieta _____



RELACIÓN ENTRE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y EL BUEN CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

**OLGA LUCIA CAGUA
JOHANA MUÑOZ**

**Dra. MARTHA GUERRA MSc.
DIRECTORA**

DIABETES



- Síndrome caracterizado por hiperglicemia, causado por alteraciones en la secreción de insulina, de su acción o de ambos, y asociado a alteraciones concomitantes del metabolismo lipídico y proteico
- Caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia, glucosuria y pérdida de peso

CLASIFICACIÓN



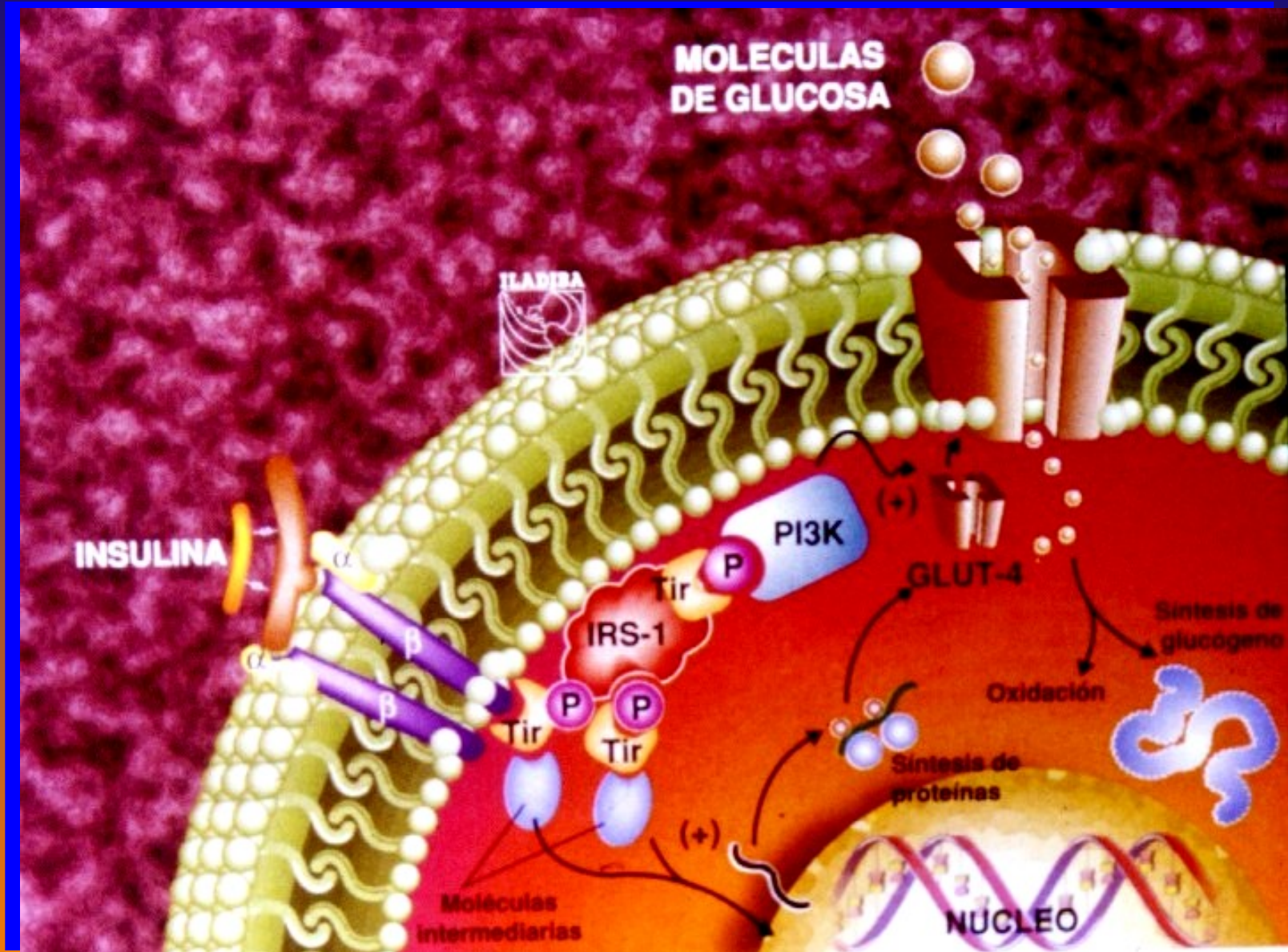
- **Diabetes tipo 1**
- **Diabetes gestacional**
- **Otros tipos**
 - **MODY**
 - **Fibrocalculosa**
 - **Enfermedades endocrinas**
 - **Inducida por químicos y medicamentos**
- **Diabetes tipo 2**



DIABETES TIPO 2

- ✓ Edad adulta, con algún grado de obesidad y de aparición lenta
- ✓ La resistencia a la insulina se presenta desde las fases iniciales con disminución de la tolerancia a la glucosa

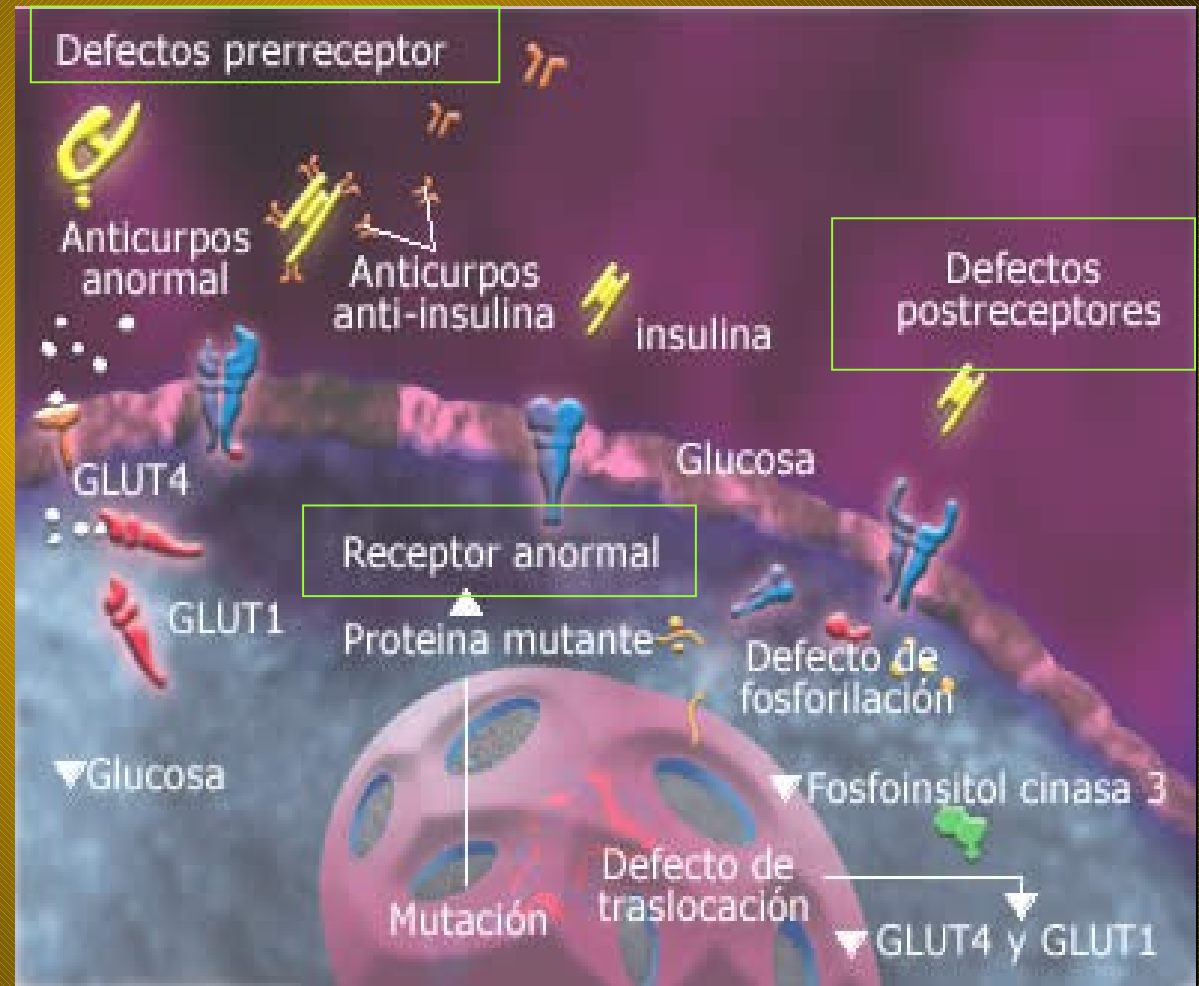
DIABETES MELLITUS TIPO 2



FISIOPATOLOGÍA



- Alteraciones prerreceptor
- Defectos del receptor
- Deficiencias posreceptor

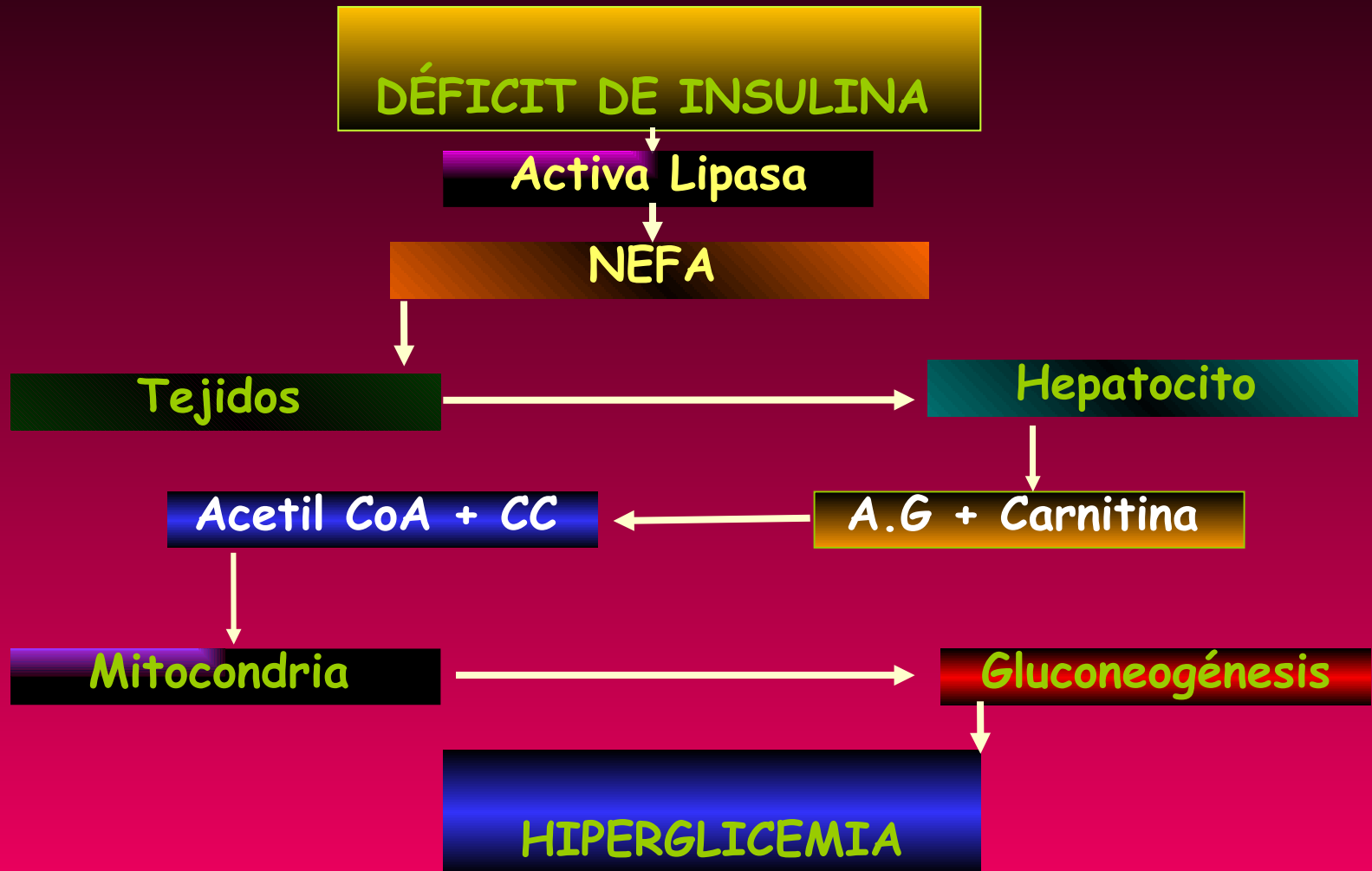


COMPLICACIONES DE LA DIABETES



- Agudas
 - Cetoacidosis diabética (CAD)
 - Coma hiperosmolar (SHO)
- Crónicas
 - Retinopatía
 - Nefropatía
 - Neuropatía
 - Lesión vascular
 - Pie diabético

FISIOPATOLOGÍA



Hiperglicemia

↑ Vía poliol

↑ Vía glicosilación proteínas

↑ Autooxidación glucosa

↓ Defensa antioxidante

↑ Factores oxidativos

Estrés oxidativo

↑ O_2^- / NO ↓

• NO vasodilatador dependiente Ca^{2+}

Heparan sulfato ↓

• ↑ elasticidad vascular

Oxidación LDL ↑

• Alteraciones hemorrágicas
• Activación coagulación
• Hipoxia

Flujo sanguíneo endoneural ↓

Vasculopatía

Retinopatía

Neuropatía

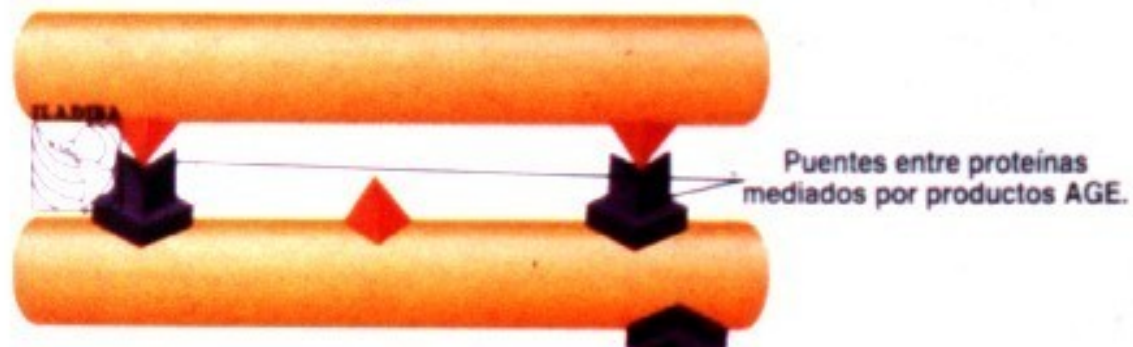
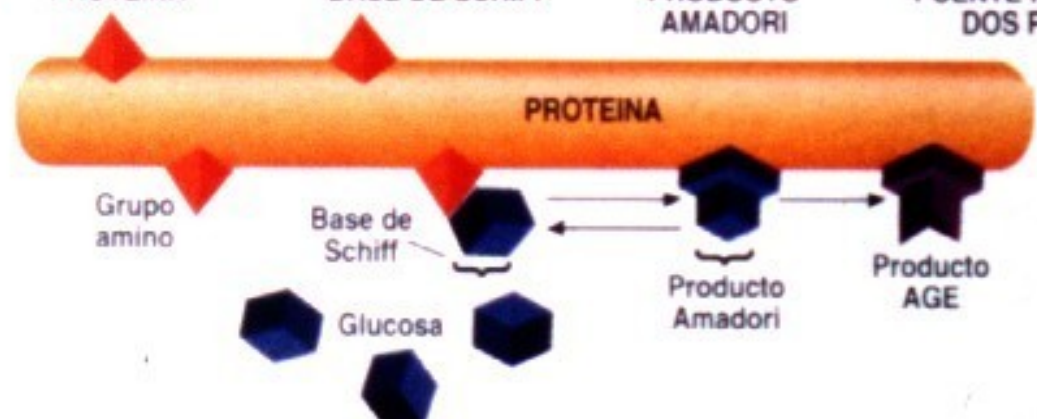
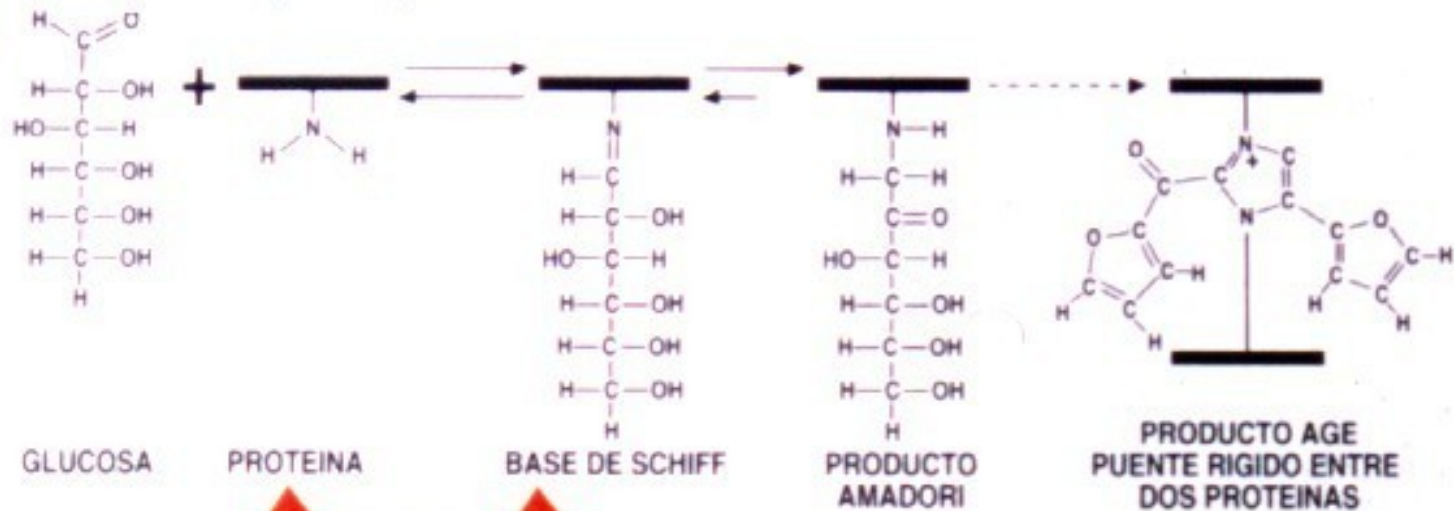
Nefropatía



CONTROL METABÓLICO

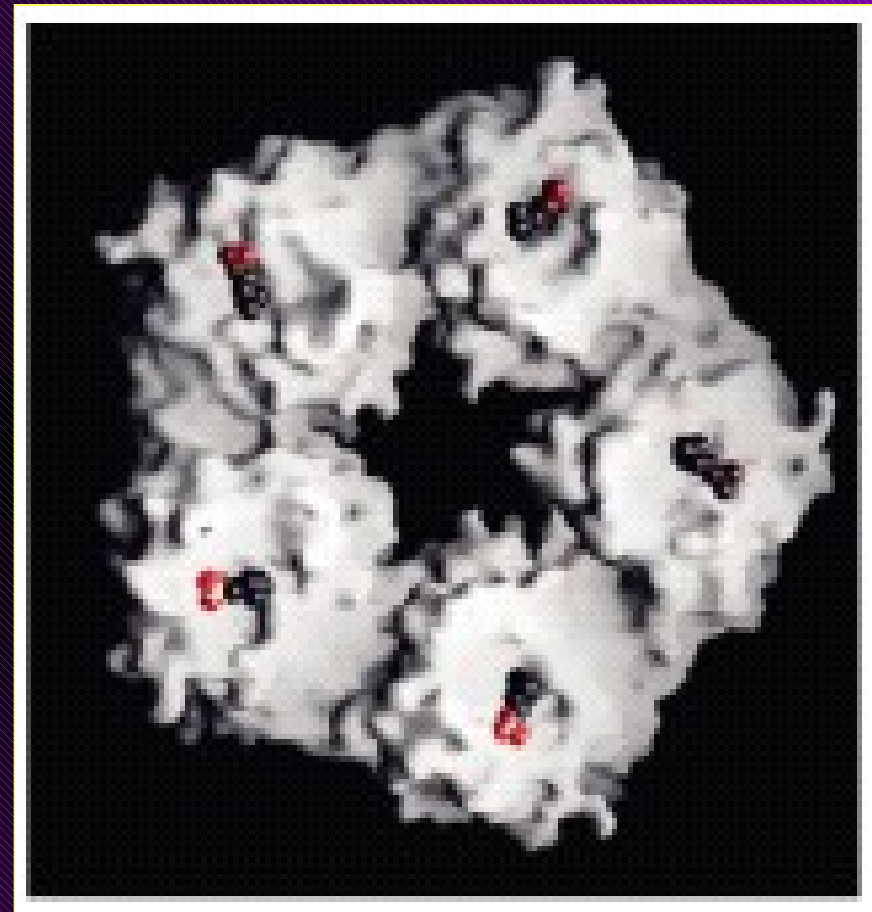
Para valorar el grado de control y/o compensación del diabético se recomiendan los parámetros siguientes

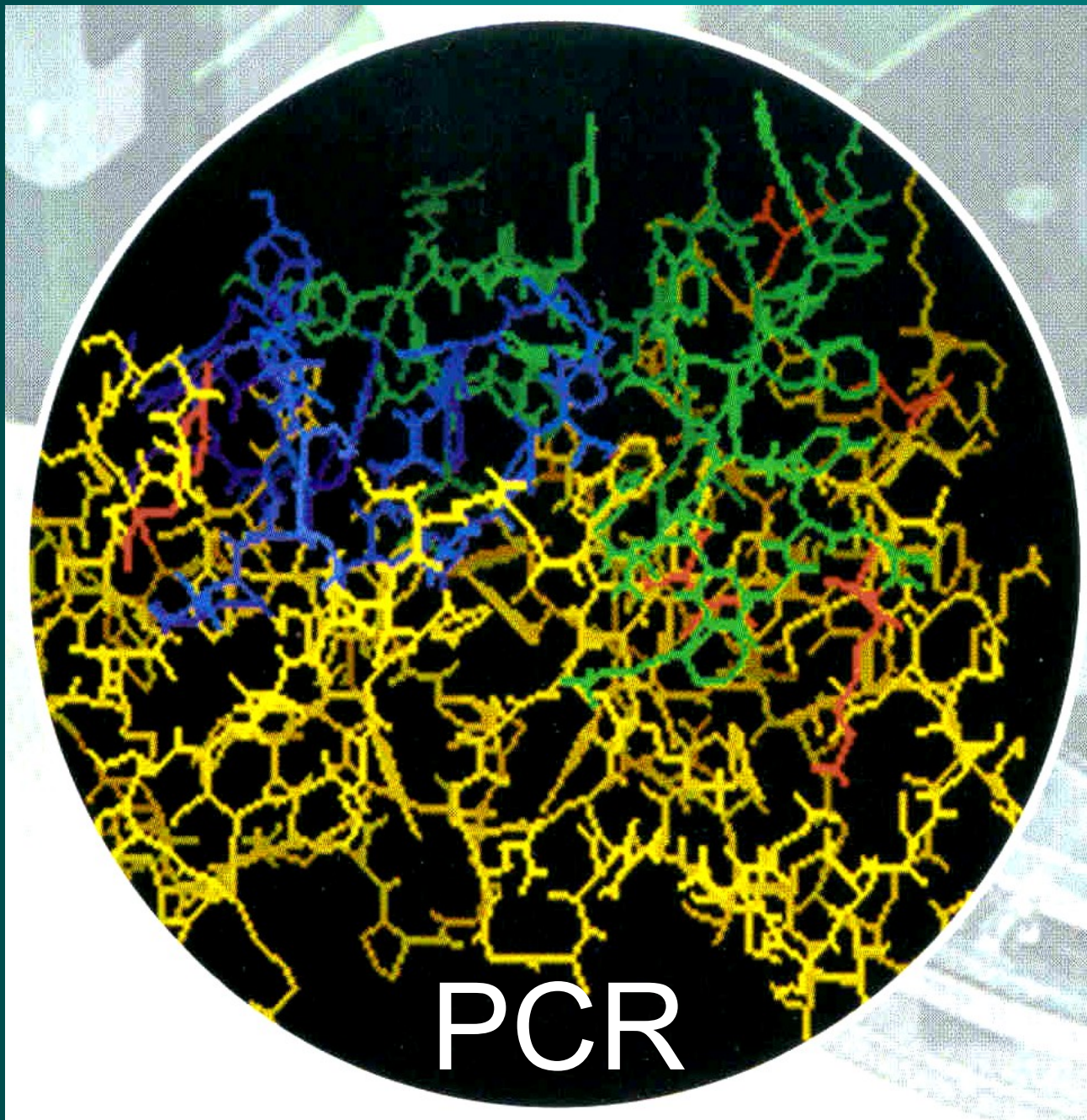
- Valoración de su estado físico y síquico
- Estudio del perfil glicémico y de HbA1c
- Determinación de lípidos y factores de riesgo cardiovascular



PROTEÍNA C REACTIVA

- Proteína de fase aguda
- Marcador sistémico sensible a inflamación y lesión tisular
- Pertenece a la familia de las pentatraxinas





Pentámero

5 subunidades iguales

206 AA

Gen

Localización

brazo corto

cromosoma 1

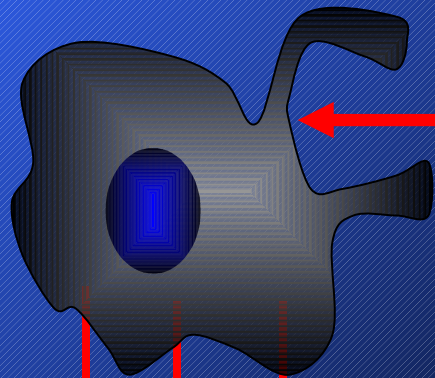
2 500 pares de bases

2 exones

1 intrón largo

278 pares de bases

Calcio dependiente

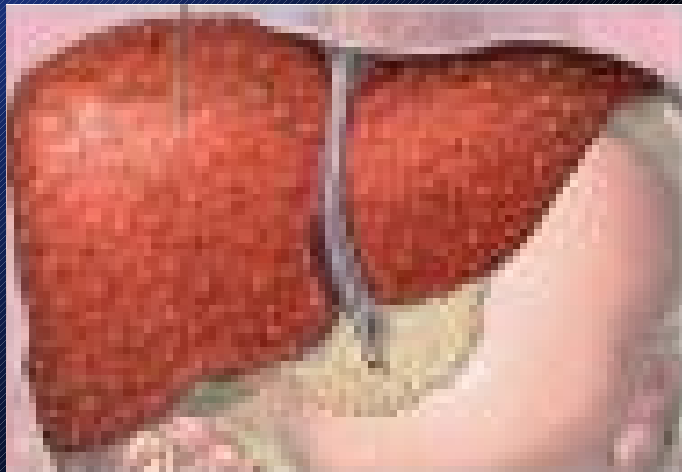


ESTADOS INFLAMATORIOS

IL 1

IL6

IFNγ



PCR

Unión a

- Fosforilcolina
- Cromatina
- Fibronectina
- Laminina
- Células

Activación

- Complemento
- Modulación de fagocitosis

CONDICIONES QUE CURSAN CON INCREMENTOS DE PCR

- IAM

- ✱ EMBOLIA

- ✱ MUERTE SÚBITA POR EVENTOS CARDIACOS

- ✱ DIABETES MELLITUS TIPO 2

- ✱ SINDROME METABÓLICO

- ↑ ÍNDICE MASA CORPORAL

- ✱ TABAQUISMO

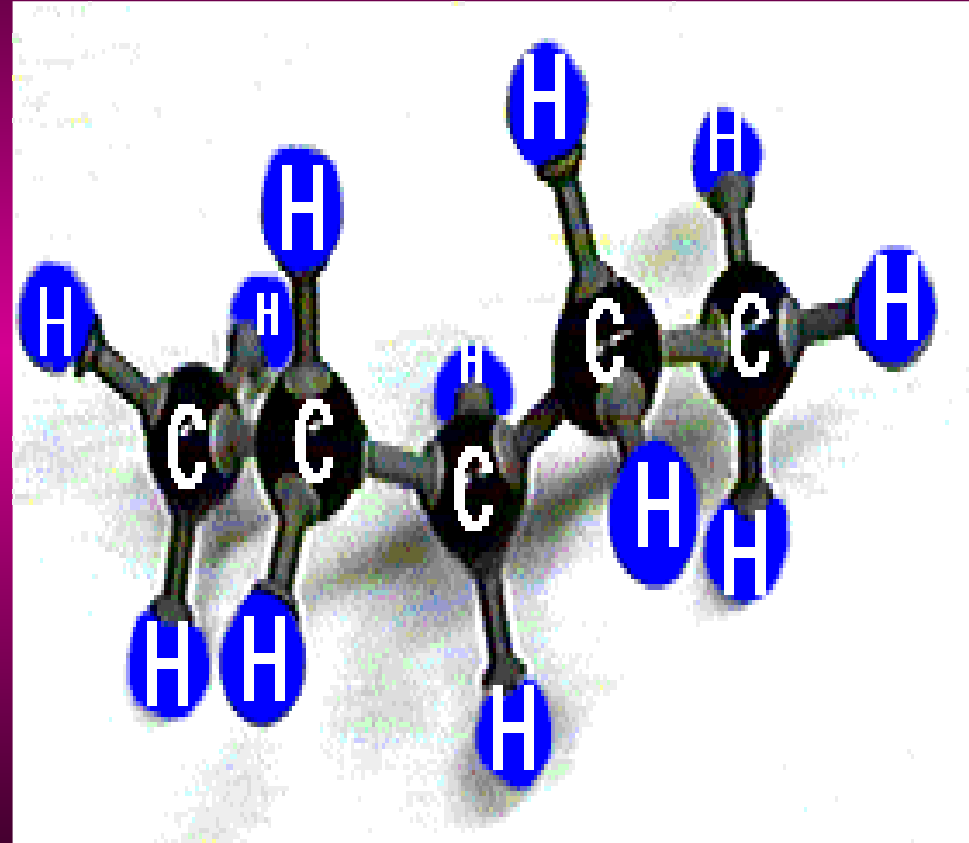
- ✱ ALCOHOLISMO

- ✱ POSMENOPAUSIA CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

- ✱ EDAD

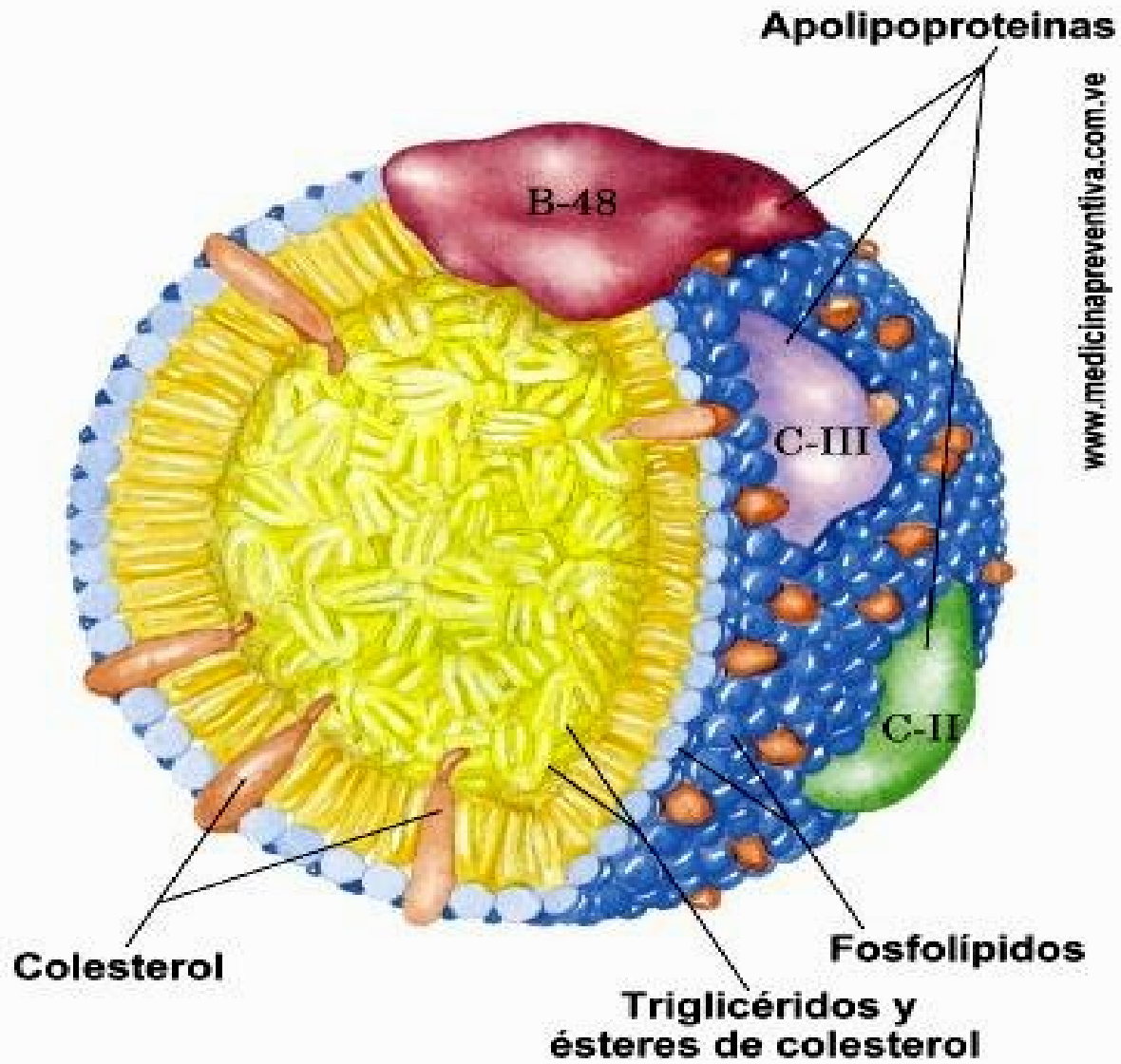
LÍPIDOS

- ❑ Insolubles en agua
- ❑ Solubles en solventes orgánicos
Éter, cloroformo, benceno

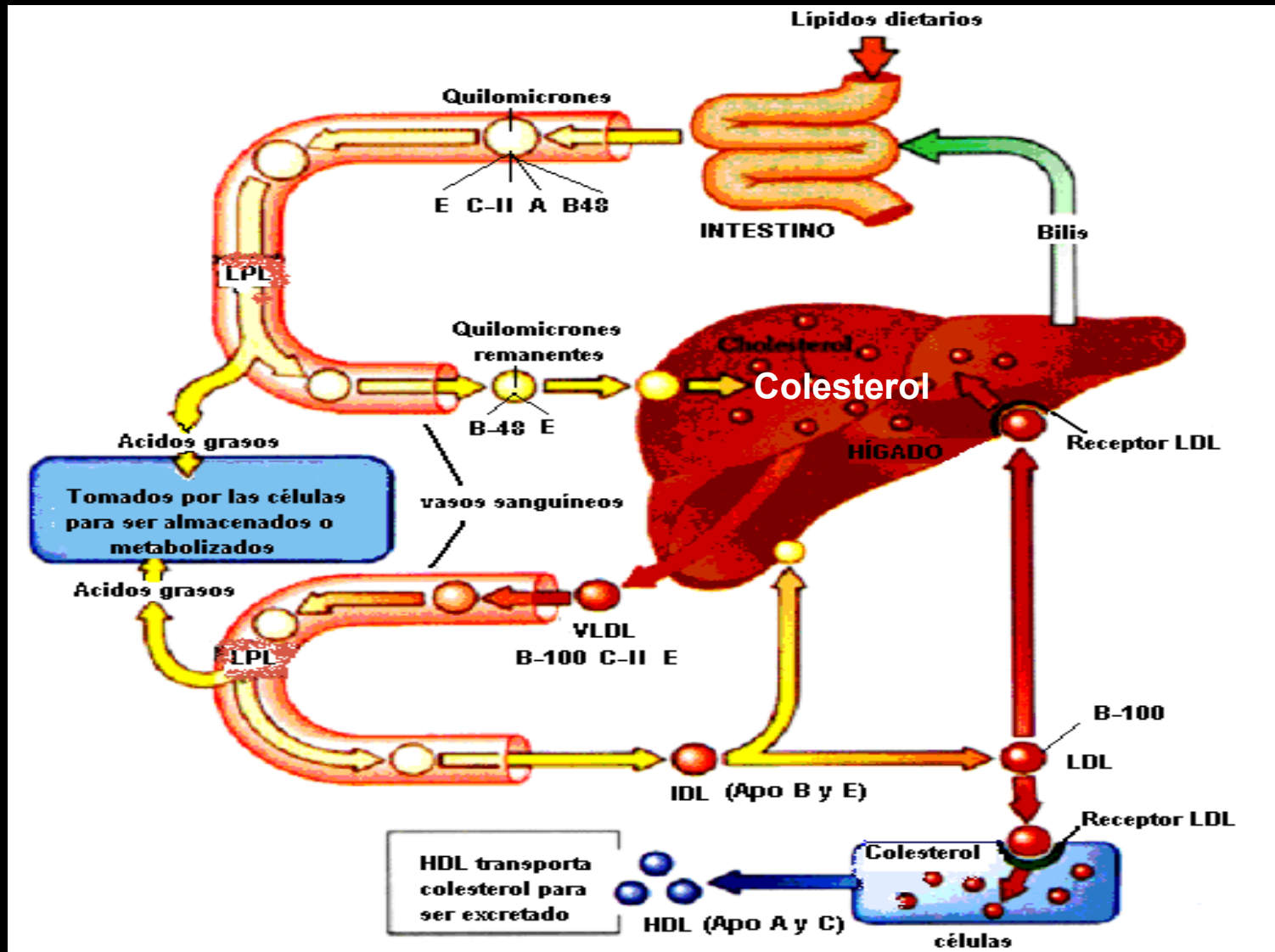


LÍPIDOS

- **Forman lipoproteínas**
- **Transporte de vitaminas liposolubles**
- **Fuente de energía**
- **Forman parte de membranas celulares**
- **Síntesis de hormonas**



METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS



ENZIMAS INVOLUCRADAS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO

Sistema lipasa lipoproteico periférico. Sintetizado en las células, translocado a la superficie de la pared vascular y liberado por la heparina. Activado por la Apo CII e inhibido por la Apo CIII y es insulino-dependiente. Responsable del catabolismo de quilomicrones y VLDL

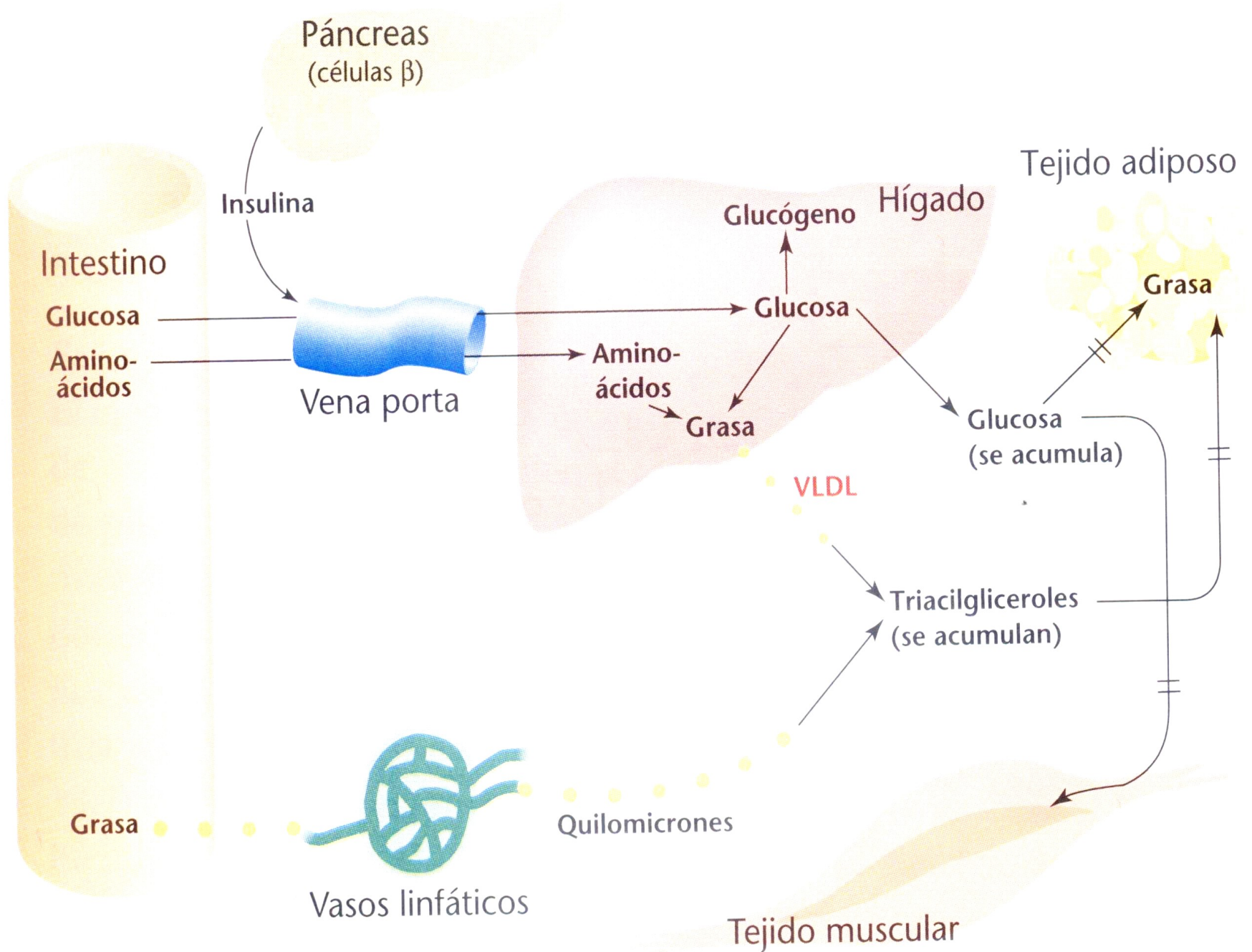
Sistema lipasa lipoprotéico hepático. Regulado por la síntesis hepática del colesterol. Responsable del catabolismo de los remanentes de quilomicrones, VLDL y HDL₂

Lecitin colesterol acil transferasa (LCAT). Responsable de la esterificación del colesterol libre en las HDL. Transfiere ácidos grasos desde los fosfolípidos al colesterol libre. Estimulado por la Apo AI y Apo CI

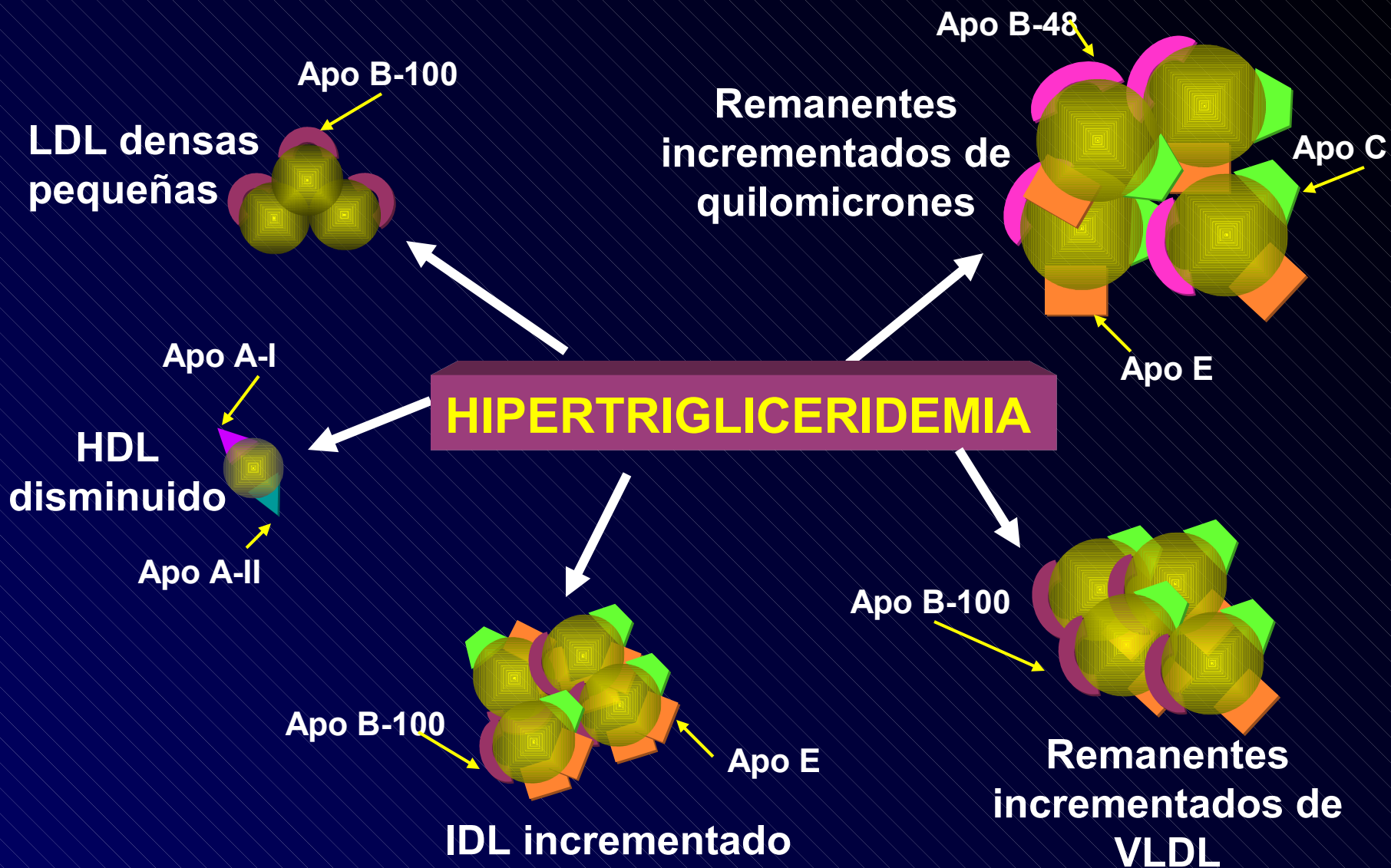
CETP

Funciones

- **Transferir colesterol de HDL₂ a lipoproteínas que contienen apo-B**
- **Transferir TG y algunos ésteres de colesterol de VLDL a HDL₂**
- **Aumentar los niveles de HDL₃ por transporte reverso de colesterol**



ANORMALIDADES LIPOPROTEICAS COMUNES QUE ACOMPAÑAN LA HIPERTRIGLICERIDEMIA



JUSTIFICACIÓN



Teniendo en cuenta que la DM es actualmente un problema de salud pública, se consideró importante analizar la relación entre la PCR y el buen control metabólico de dicho síndrome, para evitar así, la existencia de alteraciones metabólicas agudas, que con el tiempo, inducirían el desarrollo de complicaciones crónicas macro y microvasculares



OBJETIVO GENERAL

- ✓ **Determinar y comparar la relación entre la proteína C reactiva (PCR) y el buen control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

OBJETIVOS ESPECÍFICOS



- ❖ **Mediante métodos inmunturbidimétricos, cuantificar PCR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados**
- ❖ **Correlacionar los niveles de PCR y HbA1c por edad y por género**
- ❖ **Comparar las variables: perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, LDL-c, HDL-c y VLDL-c), glicemia y HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados**

MATERIALES Y MÉTODOS

MUESTRA

300 diabéticos

EPS Virrey Solís y Lab. Clínico Policía Nacional

MÉTODOS

PCR (*Fudenberg, HH*)

HbA1c (*Hiar CH*)

GLICEMIA (*Trinder P*)

COLESTEROL TOTAL (*Klosses y Shumberg*)

COLESTEROL – LDL (*Rifai S*)

COLESTEROL – HDL (*Burstein M*)

TRIGLICÉRIDOS (*Wahlefeld A.W.*)

MÉTODO ESTADÍSTICO

PRUEBA t “ student ”

Análisis de regresión lineal

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Con el fin de establecer diferencias significativas entre cada uno de los parámetros valorados, tanto en controlados como en no controlados, se tuvo en cuenta el valor p:

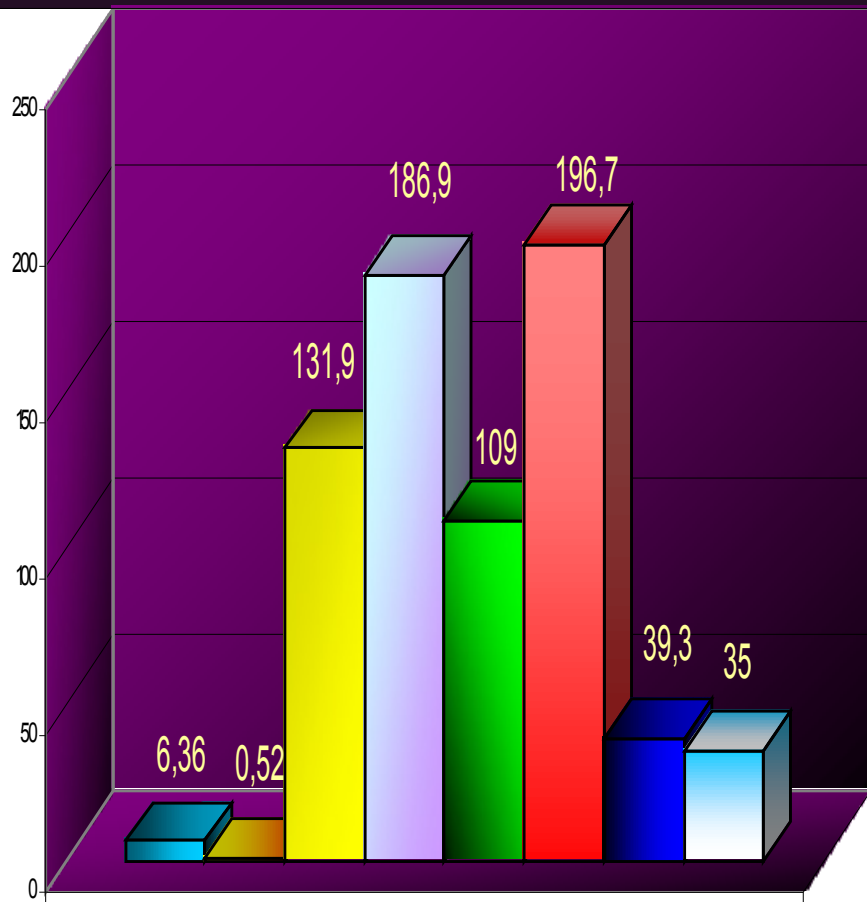
$p = (< 0,05)$

Estadísticamente significativo

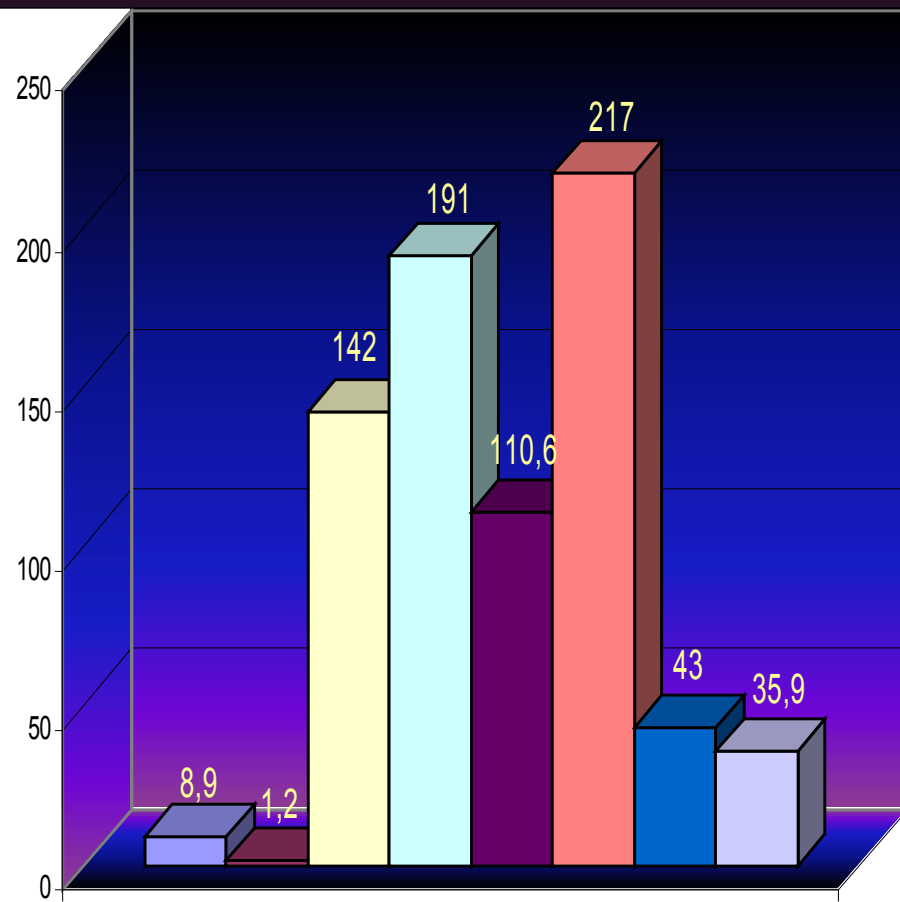
$p = (> 0,05)$

No muestra diferencia significativa

Valores promedio de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos controlados (n=150) y no controlados (n=150)

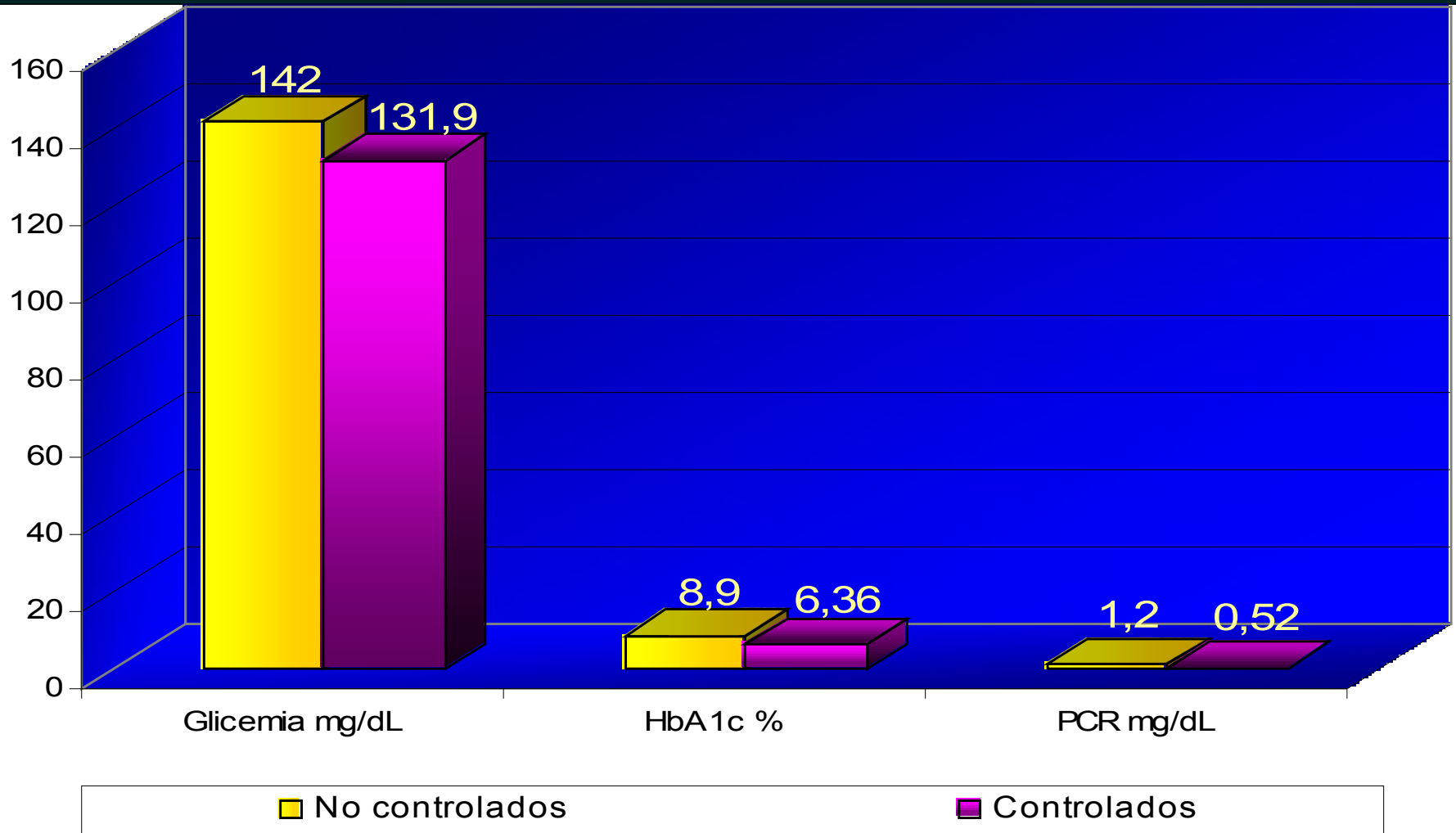


■ HbA1c %
 ■ PCR mg/dL
 ■ Glicemia mg/dL
 ■ Col total mg/dL
■ c-LDL mg/dL
 ■ Triglicéridos mg/dL
 ■ c-VLDL mg/dL
 ■ c-HDL mg/dL

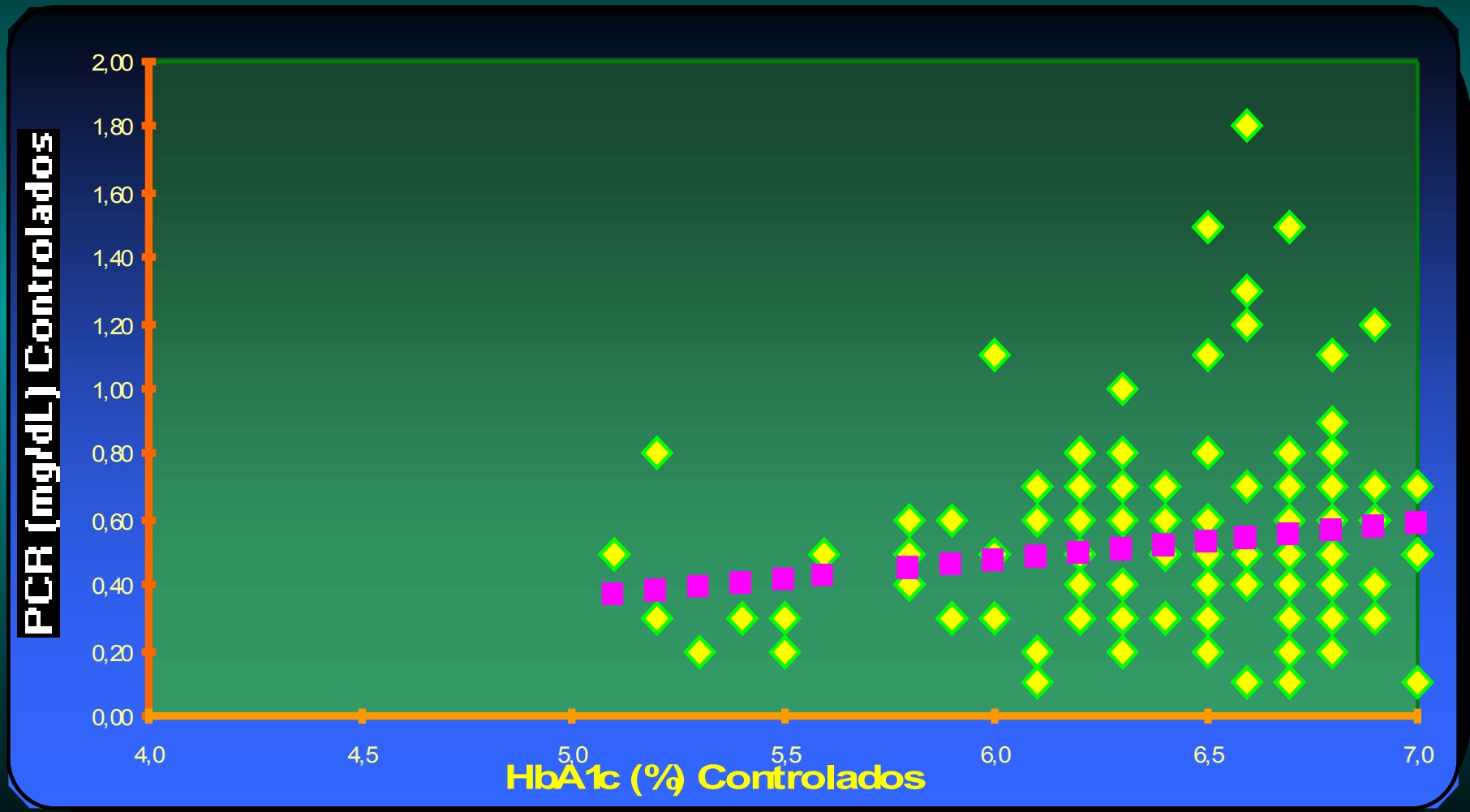


■ HbA1c %
 ■ PCR mg/dL
 ■ Glicemia mg/dL
 ■ Col total mg/dL
■ c-LDL mg/dL
 ■ Triglicéridos mg/dL
■ c-VLDL mg/dL
 ■ c-HDL mg/dL

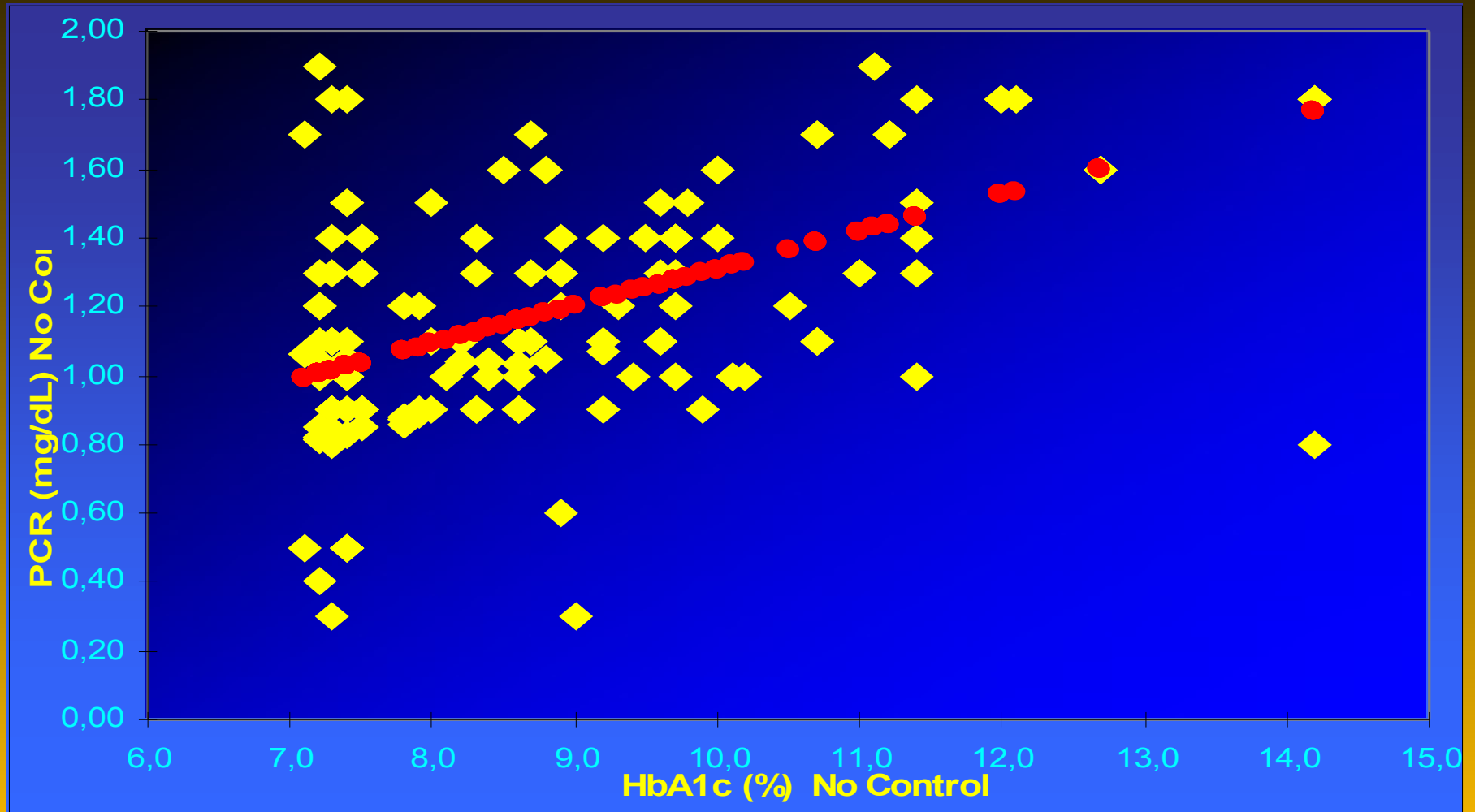
Comparación de los valores promedio de HbA1c (%), PCR y glicemia (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150)



Relación entre PCR (mg/dL) y HbA1c (%) en diabetes mellitus tipo 2 controlados (n= 150), seleccionados en Bogotá D.C. 2005-2006



Relación entre PCR (mg/dL) y HbA1c (%) en diabetes mellitus tipo 2 no controlados (n= 150), seleccionados en Bogotá D.C. 2005-2006



Valores promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL) agrupados por género en diabéticos controlados tipo 2

		HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col T (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	c- VLDL (mg/dL)
Femenino	X	6,4	0,51	132	187	110,6	36	197	39
	S	0,5	0,3	32,3	38,5	36,4	5,9	82,3	16,5
Masculino	X	6,5	0,54	137	180	105	35	199	40
	S	0,4	0,2	31,2	42,2	5,7	38,3	75,3	15,1
	V.R	≤ 7,0	Hasta 1,0	70-100	< 200	< 110	H: ≥ 35 M: ≥ 45	Hasta 150	<30

Valores promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR, glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL) agrupados por género en diabéticos no controlados tipo 2

		HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col t (mg/dL)	c-LDL (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	c- VLDL (mg/dL)
Femenino	X	8,9	1,2	142	189	109	35	210	42
	S	1,7	0,3	51	44	39	8	112	22
Masculino	X	9	1,2	144	191	111	34	218	43
	S	1,8	0,4	46	42	40	7	101	19
	V.R	≤ 7,0	Hasta 1,0	70-100	< 200	< 110	H: ≥ 35 M: ≥ 45	Hasta 150	<30

Promedios y desviaciones estándar de los parámetros evaluados en los diabéticos tipo 2 controlados (n=150), agrupados por edades

	Edad	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col total (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	c- LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	c-VLDL (mg/dL)
n= 7	≤ 30								
X	22	6,0	0,4	104	171	35	102	199	39,6
S	4.0	0,7	0,2	33	48	4.0	40	40	8
n= 4	31-40								
X	39	7,0	1,0	130	172	33	104	201	40,2
S	1.0	0.3	0.3	10	54	3.0	43	73	15
n= 38	41-50								
X	46	6,4	0,4	132	183	34	106	240	48
S	3	0,4	0,2	30	30	4	30	83	17

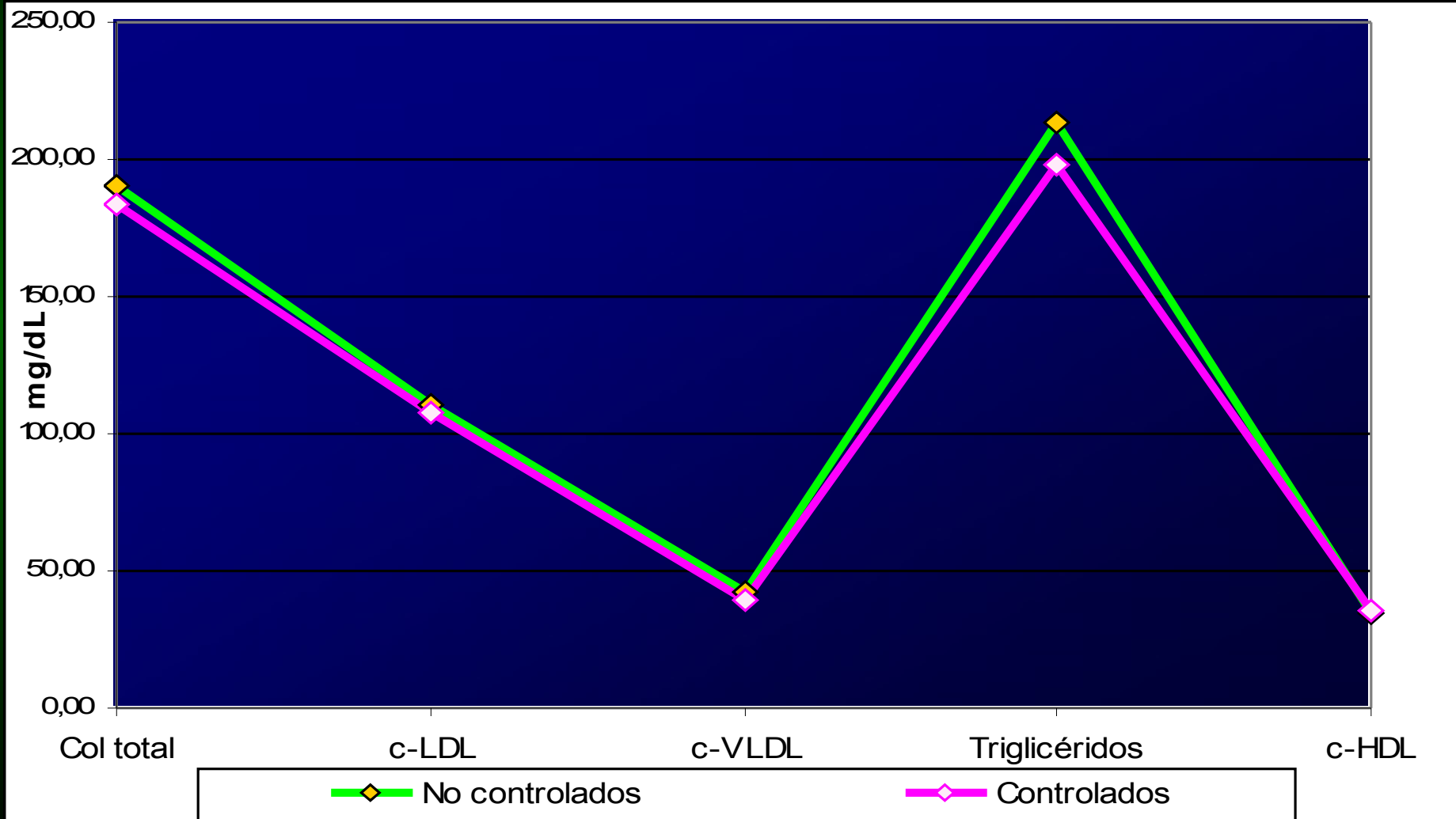
n= 47	51-60								
X	57	7,0	0,6	152	184	34	110	235	47
S	2	0,3	0,3	34	33	5	34	86	17
n= 33	61-70								
X	65	6,0	0,5	162	194	37	119	249	49,8
S	4	0,5	0,3	21	44	4	41	31	6
n= 20	> 71								
X	76,3	6,4	0,6	170	204	39,5	122	250	50
S	3,3	0,3	0,2	25,4	55,4	9,4	42,3	69,1	13,8
VR		≤ 7,0 %	Hasta 1,0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥45 mg/dL	< 110 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<35 mg/dL

Valores promedios y desviaciones estándar de HbA1c (%), PCR glicemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos tipo 2 no controlados (n=150), agrupados por edades

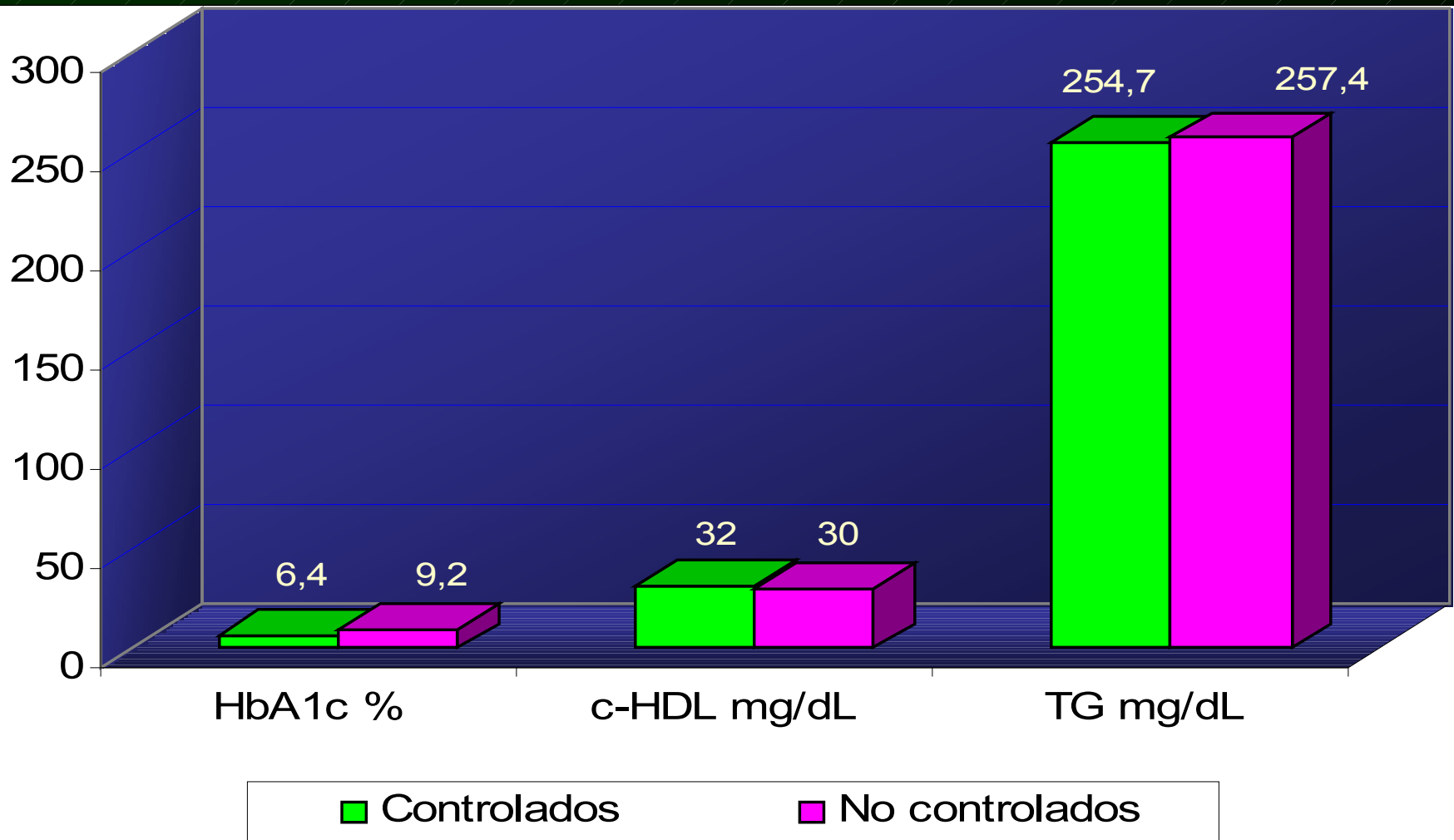
	Edad	HbA1c (%)	PCR (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Col T (mg/dL)	c- LDL (mg/dL)	c- HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	c-VLDL (mg/dL)
n= 7	£ 30								
X	26	8,5	1,4	107	180	107	36	161,2	32,2
S	2,2	1,0	0,3	29	34	37	6	55	11
n= 15	31-40								
X	37,5	9,8	1,3	129,6	184,7	112,4	38,1	168	33,6
S	2,5	1,0	0,2	43,3	19,3	19,6	8,5	72,6	14,5
n= 44	41-50								
X	46,8	9,4	1,3	136,9	194,2	118,6	31,6	224,7	44,9
S	2,0	2,3	0,4	48,1	46,9	50,3	5,3	104,8	21,0

n= 38	51-60								
X	55,4	8,3	1,1	144,5	197	121	34,2	237,7	47,5
S	2,1	1,2	0,4	27,8	41,2	36,6	5,5	80,9	16,2
n= 32	61-70								
X	65,6	9,2	1,2	158,2	198,2	122,9	36,7	239,2	47,8
S	3,1	1,9	0,3	68,5	51,5	37,1	6,9	147,2	27,1
n= 14	> 71								
X	77	7,9	1,0	160	200	128	34	246	49,2
S	5,6	0,8	0,2	37,0	34,7	33,1	8,8	63,5	12,7
VR		≤ 7,0 %	Hasta 1.0 mg/dL	70-100 mg/dL	< 200 mg/dL	< 110 mg/dL	H: ≥ 35 M: ≥ 45 mg/dL	Hasta 150 mg/dL	<30 mg/dL

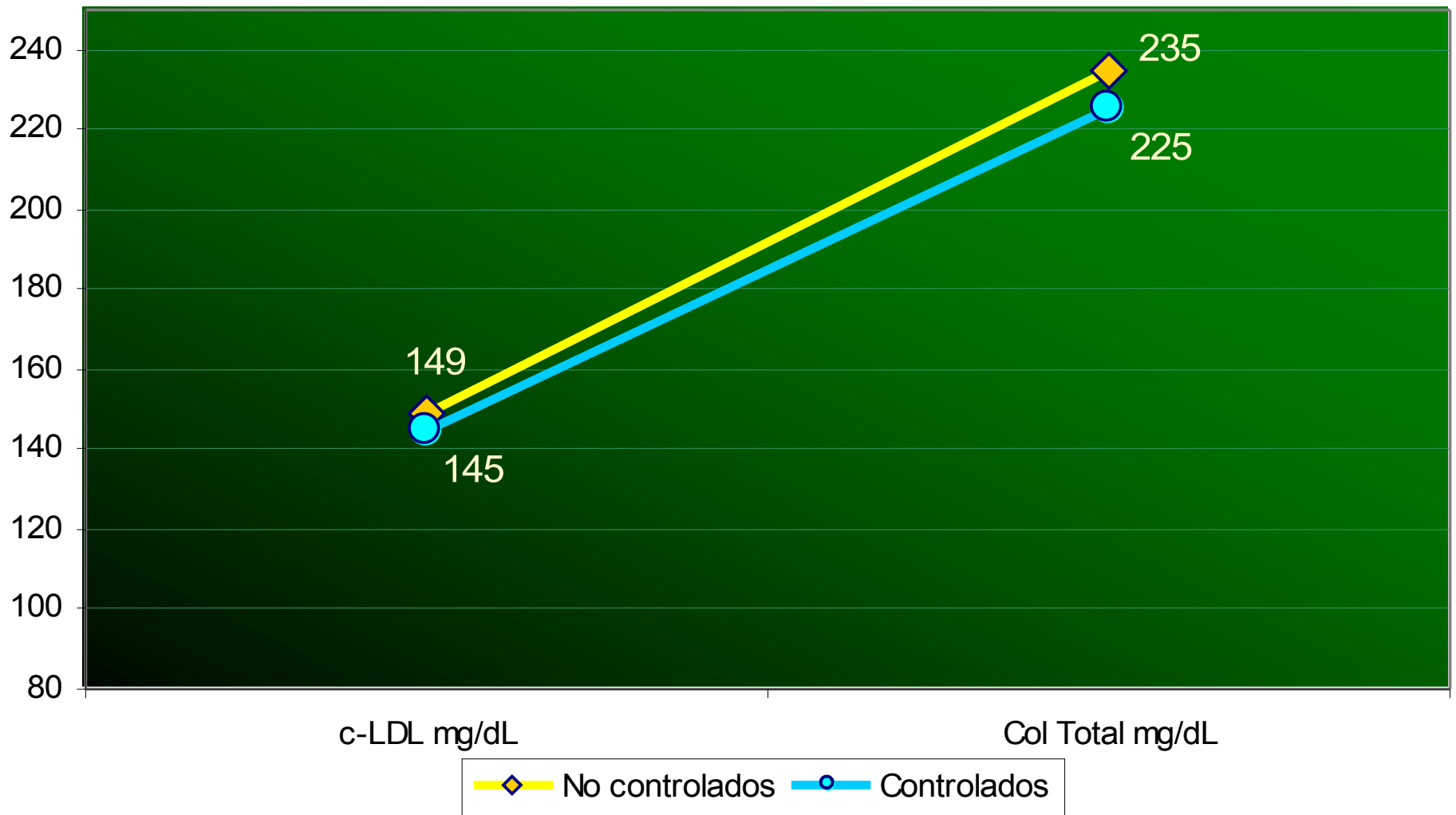
Comparación de los promedios de colesterol total, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos y c-HDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150)



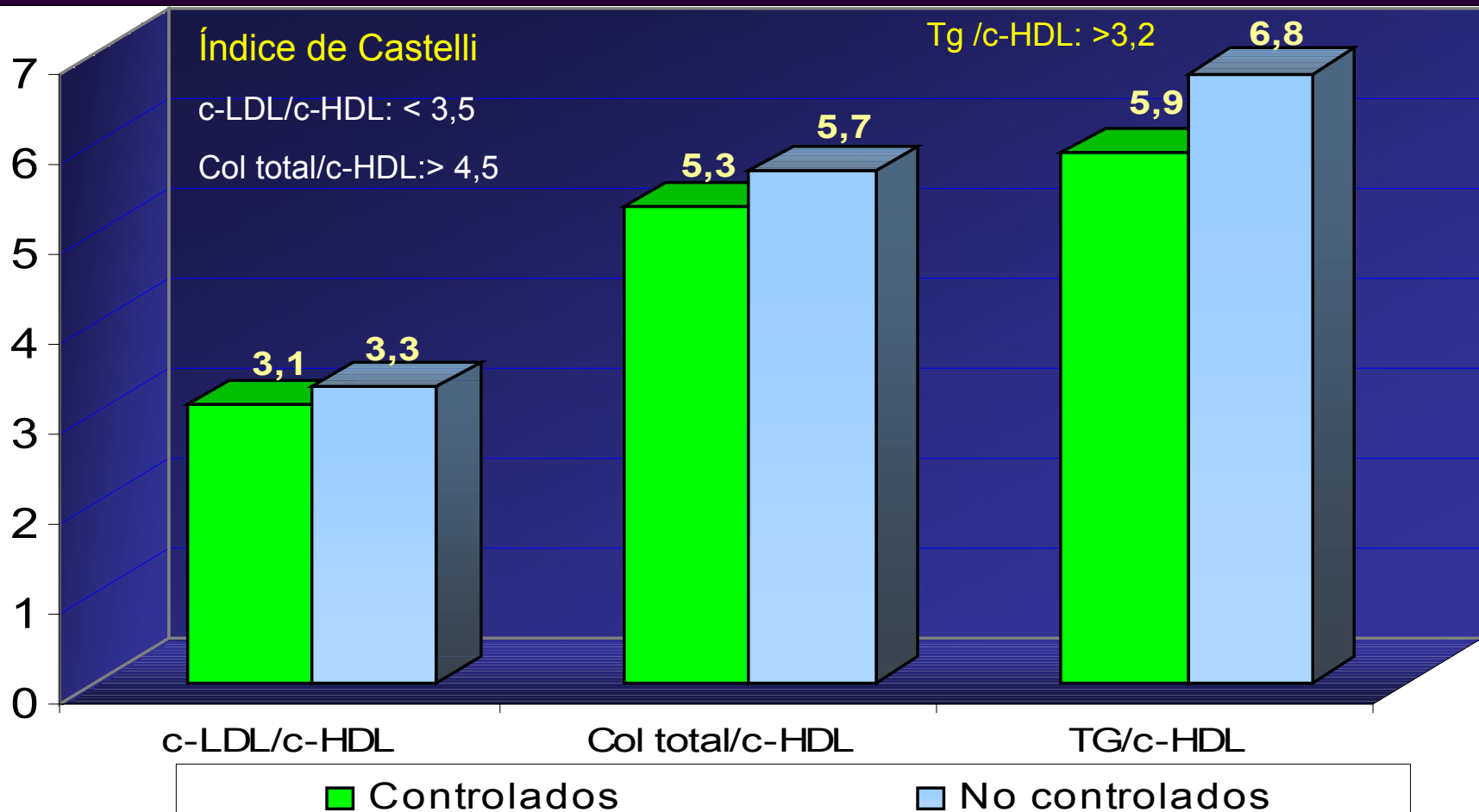
Comparación de los promedios de HbA1c (%), c-HDL y triglicéridos (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=73) y no controlados (n=77)



Valores elevados de colesterol total y c-LDL (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=54) y no controlados (n=57)



Comparación de los promedios de c-LDL/HDL, col total/HDL y TG/HDL en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150)



**Valores de P por la prueba t para dos muestras
suponiendo varianzas desiguales, hallados de HbA1c (%),
PCR, glicemia, col. total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y
c-VLDL (mg/dL)**

Parámetros	Valor p
PCR	7,45112E-50
HbA1c	2,4427E-38
Glicemia	0,174555887
Colesterol total	0,169997125
Colesterol HDL	0,392043092
Colesterol LDL	0,604635736
Colesterol VLDL	0,193615564
Triglicéridos	0,14767587

CONCLUSIONES



- La glicemia no es un parámetro representativo para valorar el buen control metabólico, el estándar de referencia, es la hemoglobina glicosilada
- Los diabéticos con pobre control metabólico exhiben incrementos de HbA1c ($> 7,0\%$) asociado a elevaciones de la concentración de PCR, en comparación con los controlados (HbA1c: $\leq 7,0\%$) quienes muestran concentraciones de la proteína, dentro de las cifras referenciadas



CONCLUSIONES

- **La dislipidemia en el diabético tipo 2, tanto controlado como no controlado, es inherente a la condición del síndrome y no están relacionados al buen control metabólico**
- **Los diabéticos con hipertrigliceridemia, descenso de c-HDL e incrementos de colesterol total y de c-LDL, así como la relación Triglicéridos/HDL, muestran similar comportamiento en ambos grupos, lo que sugiere futuros eventos coronarios**

CONCLUSIONES



- **En ambos grupos de diabéticos estudiados agrupados por género, no existe diferencia significativa en los valores de HbA1c, PCR, glicemia, col total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos, lo que sugiere que estos factores son inherentes a al síndrome y no al buen control metabólico**
- **Existe incrementos significativos del Col T. y de LDL-c proporcionales con la edad**
- **La hiperglicemia se relaciona positivamente con las concentraciones de triglicéridos y de VLDL-c**

AGRADECIMIENTOS

Dra. MARTHA GUERRA DE MUÑOZ

DIRECTORA

*ESPECIALIZACION BIOQUIMICA
CLINICA*

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA