



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES
METABÓLICAS
HOSPITAL MILITAR "DR.CARLOS ARVELO"

**HEMOGLOBINA GLICOSILADA COMO FACTOR DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ISQUÉMICA
CORONARIA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista
en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Sara Brito de González

Juan Guillermo Restrepo

Tutor: Mary Lares Amaiz

Caracas, enero 2013

TUTOR

Dra. Mary Lares Amaiz

CI: 8.842.81

DIRECTORA DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

Cnel. (EJ) Dra. Sara Brito

CI: 4.557.468

COORDINADOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

Dr. Eduardo Carrillo

CI: 4.352.128

ASESOR METODOLÓGICO Y ESTADÍSTICO

Lic. Leopoldo Sánchez

CI: 3.397.584

AGRADECIMIENTO

Al Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” y su directiva por el apoyo logístico y el aporte material para la realización de este estudio.

A nuestro tutor: Dra. Mary Lares, promotora permanente de la labor de investigación, por su apoyo decidido y estímulo permanente.

Al Dr. Hugo Vechionacce, recientemente fallecido, quien también fungió como nuestro Tutor, colaborando activamente durante la realización de este trabajo y que será siempre un ejemplo de mística de trabajo, excelencia académica y calidad humana.

Al Laboratorio de Investigación del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas por su reconocida calidad científica y a su personal por su disposición en apoyar durante la ejecución de todos los trabajos de Investigación.

A nuestros pacientes siempre dispuestos a colaborar y beneficiarios finales de todos nuestros esfuerzos.

A nuestras familias que nos acompañaron en todo este proceso dándonos aliento y apoyo para ayudarnos en el cumplimiento de nuestras metas.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	25
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS	48

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Mary Lares Amáiz, portador de la Cédula de identidad N° 8.842.814, tutor del trabajo: Hemoglobina Glicosilada como factor de riesgo Cardiovascular en pacientes con Enfermedad Isquémica Coronaria, realizado por el (los) estudiantes: Sara Camila Brito y Juan Guillermo Restrepo

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Firma del Profesor

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mary Lares Amáiz', is written over a horizontal line.

En caracas a los cinco días del mes de febrero del 2013



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **Juan Guillermo Restrepo, cedula de identidad nº 6.248.098**, bajo el título **HEMOGLOBINA GLICOSILADA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas-HMCA** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día viernes 25 de enero del 2013, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que hizo en la sala de reuniones de la sede del Sistema de Educación a Distancia, ubicado en el edificio de la Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió APROBARLO, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado, se ciñe correctamente a la metodología de investigación, existiendo congruencia entre la hipótesis de investigación y las conclusiones arrojada por la presente tesis. La presentación oral fue hecha expresando los conceptos en forma clara, facilitando la discusión.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo, por considerarlo de excepcional calidad, por aportar información novedosa en nuestro país en una investigación que involucra las áreas cardiovascular y endocrino-metabólica, ofreciendo un prometedor recurso en la prevención cardiovascular y generando nuevas líneas de investigación.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los veinticinco días del mes de enero del 2013, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Mary Lares Amaiz.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Mary Lares Amaiz.

Eduardo Carrillo
C.I. 4.352.128
Endocrinología HMCA

Carlos Oberto
C.I. 4.349.403
Medicina Interna HMCA

Mary Lares Amaiz
C.I. 8.842.814
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"
Tutor(a)





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **Sara Camila Brito, cedula de identidad nº 4.557.468**, bajo el título **HEMOGLOBINA GLICOSILADA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas-HMCA** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día viernes 25 de enero del 2013, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que hizo en la sala de reuniones de la sede del Sistema de Educación a Distancia, ubicado en el edificio de la Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió APROBARLO, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado, se ciñe correctamente a la metodología de investigación, existiendo congruencia entre la hipótesis de investigación y las conclusiones arrojada por la presente tesis. La presentación oral fue hecha expresando los conceptos en forma clara, facilitando la discusión.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo, por considerarlo de excepcional calidad, por aportar información novedosa en nuestro país en una investigación que involucra las áreas cardiovascular y endocrino-metabólica, ofreciendo un prometedor recurso en la prevención cardiovascular y generando nuevas líneas de investigación.

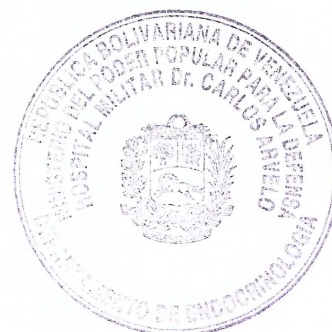
En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los veinticinco días del mes de enero del 2013, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Mary Lares Amaiz.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Mary Lares Amaiz.

Eduardo Carrillo
C.I. 4.352.128
Endocrinología HMCA

Carlos Oberto
C.I. 4.349.403
Medicina Interna HMCA

Mary Lares Amaiz
C.I. 8.842.814
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"
Tutor(a)



HEMOGLOBINA GLICOSILADA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA

Sara Brito de Gonzalez. C.I.4.557.468. Sexo: Femenino. E-mail: sarafindel@hotmail.com. Telf.: 0416-7155519/0212-4061283. Direccion: Hospital Militar Dr."Carlos Arvelo". Especialización en Endocrinología

Juan Guillermo Restrepo. C.I.6.248.098. Sexo: Masculino .E-mail: juanguillermo52@gmail.com. Telf: 0414/7075960/0212-4061283. Direccion: Hospital Militar Dr."Carlos Arvelo". Especialización en Endocrinología

Tutor: **Mary del Carmen Lares.** .C.I.8.842.814. Sexo: Femenino. E-mail: marylares@hotmail.com. Telf.: 0416-6203588/0212-4061283. Direccion: Hospital Militar Dr."Carlos Arvelo". Doctorado en Investigación

Resumen

Actualmente hay datos que correlacionan riesgo cardiovascular con niveles de glucosa por debajo del umbral de diabetes y la hemoglobina glicosilada pudiera ser un elemento eficiente para evaluar este riesgo **Objetivo:** Evaluar Hemoglobina Glicosilada como factor de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos con enfermedad isquémica coronaria. **Métodos:** Se evaluaron 40 adultos de ambos sexos, con enfermedad isquémica coronaria y 40 sin enfermedad isquémica (control) **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas en edad y sexo, la edad en grupo experimental fue mayor y predominó el sexo masculino; no hubo diferencias significativas en las características antropométricas. Los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes cardiopatas fueron significativamente mayores [$5,11 \pm 0,72$ vs $4,26 \pm 0,63$; ($p < 0,001$)]. Los valores de glicemia basal fueron mayores en el grupo experimental [$96,23 \pm 11,27$ vs $90,78 \pm 9,50$; ($p < 0,02$)]. La insulina basal, se encontró elevada en ambos grupos pero sin diferencias significativas. El HOMA-IR, resultó elevado en ambos grupos pero significativamente mayor en pacientes cardiopatas $p < 0,05$. La circunferencia de cintura se correlaciono en forma positiva y directa con insulina basal y HOMA-IR, en ambos grupos. La HbA1c se correlacionó con el HOMA-IR en los cardiopatas con una $p < 0,05$. Un 35% de sujetos cardiopatas tenían valores de HbA1c $> 5,5\%$ a diferencia del grupo control en el que todos estaban por debajo de este rango. **Conclusiones:** Los pacientes con Cardiopatía Isquémica Crónica tenían valores de HbA1c más elevados y un 60% se ubicó por encima de 5%, valor que ha sido catalogado en trabajos previos como indicativo de inicio de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Palabras claves: Hemoglobina glicosilada, enfermedad cardiovascular, cardiopatía Isquémica coronaria,

GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN AND CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN
PATIENTS WITH ISCHEMIC CORONARY HEART DISEASE

ABSTRACT

Currently data from cardiovascular risk with glucose levels below the threshold for diabetes are correlated; hence the glycosylated hemoglobin might be an efficient element to evaluate this risk. **Objective:** To assess the glycosylated hemoglobin as a cardiovascular risk factor in non-diabetic patients with ischemic coronary heart disease. **Methods:** It was evaluated 40 adults of both sexes, with ischemic coronary heart disease, and 40 without the disease (control). **Results:** It was found significant differences in age and sex. The age in the experimental group was higher than the sex with male dominance; there were no significant differences in anthropometric characteristics. The values of hemoglobin glycosylated (HbA1c) in cardiopath patients were statistical significantly higher; [$p < 0.001$ (5.11 ± 0.72 vs 4.26 ± 0.63)], than control group. Los basal glucose values were higher in the experimental group ($p < 0.02$; 96.23 ± 11.27 vs 90.78 ± 9.50), than those shown by the control. Basal insulin, found high in both groups, but no significant differences. HOMA-IR, was high in both groups but significantly greater in patients cardiopath $p < 0.05$. Waist circumference has positive and direct correlation with basal insulin and HOMA-IR, in both groups. HbA1c correlated with HOMA-IR in the pilot with a $p < 0.05$. 35% of cardiopath subjects had values of HbA1c $> 5.5\%$ as opposed to the control group in which all were below this range. **Conclusions:** Patients with chronic ischemic heart disease had higher HbA1c values and 60 per cent locate above 5%, a value that has been catalogued in previous works such as indicative of risk for cardiovascular disease.

Keywords: Glycosylated hemoglobin, cardiovascular disease, ischemic coronary heart disease,

INTRODUCCIÓN

La aparición prematura de cardiopatía coronaria en pacientes diabéticos, la presencia de enfermedad isquémica generalizada en el momento del diagnóstico y el aumento de la morbilidad y mortalidad tras un infarto del miocardio plantean la cuestión de si el proceso aterosclerótico es diferente en la diabetes y cuando comienza. La mortalidad, de hecho, podría estar también aumentada, no sólo en la diabetes, sino también en individuos con otras alteraciones más leves de la homeostasis glucídica. Por eso es sumamente importante contar con elementos que nos permitan detectar cada vez más temprano el riesgo cardiovascular asociado a estos cambios metabólicos, como pudiera ser la hemoglobina glicosilada, según se reporta ya en algunos trabajos.

Planteamiento y delimitación del Problema

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2005 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo. Se calcula que en el 2015 morirán cerca de 20 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebro vascular (ACV), y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte en el mundo. ⁽¹⁾

La enfermedad arterial coronaria es actualmente el tipo más común de enfermedad cardiovascular y es la primera causa de muerte en los Estados Unidos. Pero gracias a muchos estudios los investigadores han descubierto ciertos factores que desempeñan un papel importante en las probabilidades de que una persona padezca de una enfermedad cardiovascular. Se les denomina «factores de riesgo». Múltiples factores de riesgo aumentan sustancialmente el riesgo global para desarrollar ECV, entre los más importantes reportados como resultado de diferentes estudios epidemiológicos se encuentran: herencia, edad, sexo, obesidad y sobrepeso, sedentarismo, hábitos tabáquicos, alteraciones lipídicas, hipertensión arterial y diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino, sobre todo, por las consecuencias de las complicaciones crónicas que provoca esta enfermedad y sobre todo por el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular. ⁽²⁻⁴⁾ En la evaluación de análisis recientes hay datos consistentes que muestran una correlación entre el riesgo cardiovascular y los niveles de glucosa incluso por debajo del umbral de la diabetes y es por esto que en nuestro estudio nos planteamos ¿Será la hemoglobina glicosilada un elemento que pudiera evaluar este riesgo?

Para valorar esta posibilidad decidimos realizar este estudio en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” durante los años 2010-2011, la población estaba representada por sujetos con y sin enfermedad coronaria ya diagnosticada y sin antecedentes de diabetes mellitus, que acuden a las consultas de Cardiología y Endocrinología del Hospital Militar. A los cuales se les realizaron determinaciones de hemoglobina glicosilada, cuyos niveles fueron estratificados y asociados con la presencia de ECV.

Importancia y Justificación

La diabetes tipo 2 representa un 90% de los casos de diabetes mellitus y su prevalencia está aumentando en todo el mundo occidental como consecuencia del envejecimiento de la población, el aumento de la obesidad y los hábitos de vida sedentarios, considerándose actualmente de carácter epidémica. Por lo general, el comienzo de la diabetes tipo 2 precede en varios años al diagnóstico clínico y los factores de riesgo más importantes para su aparición son la edad, la obesidad y la historia familiar de diabetes. En el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la resistencia a la insulina, estado que precede a la diabetes tipo 2 y que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos. La frecuente asociación en un mismo individuo de estos factores de riesgo es lo que se denomina el síndrome metabólico. La presencia de

síndrome metabólico incluye la obesidad abdominal, hipertensión arterial, elevación de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL (HDL-c) e hiperglucemia. El reconocimiento de este síndrome es fundamental para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que constituye la causa de muerte en dos tercios de los pacientes diabéticos.

El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es casi el mismo que el de los no diabéticos que ya han sufrido un infarto del miocardio (alrededor del 20%) y este riesgo se triplica entre aquellos diabéticos que sufren un infarto. Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de diabetes tipo 2 se reduzca en un 30%. Además, cuando contraen una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos. Estos datos han llevado a que diversas instituciones científicas, como la American Heart Association, hayan declarado la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. ⁽⁴⁾

La diabetes es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia, y es un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares. Aunque no se conocen las razones exactas para esta relación, éstas incluyen la fuerte asociación entre la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular bien conocidos, como la hipertensión, la dislipidemia y la insuficiencia renal. Además crecientes evidencias epidemiológicas relacionan la hiperglucemia en sí misma como un determinante importante de enfermedad cardiovascular. ⁽⁵⁾

Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) reflejan los niveles de glucemia prevalentes en los 2 a 3 meses previos a su determinación. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles de HbA1c guardan una relación progresiva con el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes diabéticos y en la población general. ^(6,7).

Se plantea que la exposición de las células a niveles de glucosa más elevados que los necesarios para cubrir la demanda energética generarían un incremento de metabolitos y la activación de vías metabólicas que han sido vinculadas con la

disfunción endotelial y la aterosclerosis. Alternativamente o adicionalmente, se especula que la hiperglucemia estaría indicando un efecto insuficiente de la insulina, el cual por sí mismo o por la resistencia insulínica subyacente, podría promover la aterosclerosis. ⁽⁸⁾

Brunner et al, examinaron la relación entre niveles de glucosa, enfermedad cardíaca coronaria (CHD) y mortalidad cardíaca por más de 33 años en 17.869 hombres de 40 a 64 años y encontraron que a partir de los 83 mg / dL, los niveles crecientes de glucosa estaban en correlación lineal con la mortalidad por enfermedad cardiovascular. ⁽⁹⁾

En la evaluación de estos análisis recientes hay datos que son consistentes y que muestran una correlación entre el riesgo cardiovascular y los niveles de glucosa por debajo del umbral de la diabetes y la hemoglobina glicosilada pudiera convertirse en un elemento eficiente para evaluar este riesgo. ^(8,9)

Todos estos hallazgos motivan la realización de este estudio buscando evaluar diferentes categorías en niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes cardíopatas conocidos, no diabéticos y precisar si la Hemoglobina Glicosilada A1c puede constituir un marcador temprano de riesgo para enfermedad cardiovascular en valores por debajo del dintel establecido para el diagnóstico de diabetes

Antecedentes

A lo largo de los años, diferentes estudios han mostrado la asociación entre el descontrol glicémico, valores de hemoglobina glicosilada y las complicaciones crónicas (microvasculares o macrovasculares, o ambas).

El Estudio del control de la Diabetes y sus Complicaciones DCCT 1993, en diabéticos tipo 1: examinó si a través de un tratamiento intensivo era posible disminuir la frecuencia y gravedad de las complicaciones crónicas. Para esto, se reclutaron 1.441 pacientes con diabetes tipo 1, la mitad de ellos se asignó a tratamiento intensivo y la otra mitad a tratamiento convencional. El estudio mostró, luego de 6,5 años de seguimiento, que en el grupo de tratamiento intensivo el riesgo de retinopatía se redujo 76%, de proteinuria 54% y de neuropatía 60%.⁽¹⁰⁾

Los análisis subsecuentes (1995) mostraron que el principal determinante de riesgo de complicaciones en cada grupo de tratamiento eran las concentraciones de glucosa a lo largo del tiempo, representado por los niveles de HbA1c; se observó un incremento exponencial entre las complicaciones y las concentraciones de hemoglobina glicosilada. ⁽¹¹⁾

Esto correspondía a cualquier valor anormal de HbA1c y no para valores de 8% como se creía. Además, se demostró que no existía un valor de hemoglobina glicosilada umbral por debajo del cual no hubiera riesgo de progresión de estas complicaciones. ⁽¹²⁾

En el DCCT la frecuencia de eventos cardiovasculares fue baja; sin embargo, a pesar de ello hubo mayor número de eventos en el grupo convencional comparado con el tratamiento intensivo, aunque no se pudo mostrar que tuviera significación estadística y se adjudicó a la baja edad de los pacientes reclutados. ⁽¹³⁾

Sin embargo, revisiones subsecuentes del DCCT (2005) mostraron que durante el seguimiento de 17 años en estos pacientes hubo 46 eventos cardiovasculares, en 31 pacientes que habían recibido el tratamiento intensivo comparado con 98 eventos en 52 pacientes del tratamiento convencional. Esto se tradujo en reducción de cualquier riesgo cardiovascular en 42% ($p=0,02$) y la reducción de HbA1c se asoció, significativamente, con la disminución de esos eventos en el grupo de tratamiento intensivo. ⁽¹⁴⁾

El estudio DCCT sólo evaluó pacientes con diabetes tipo 1, y existía la duda acerca de si los resultados podrían extrapolarse a pacientes con diabetes tipo 2 los cuales constituían el 90% de la población diabética.

El Estudio Kumamoto 1995, realizado en 110 japoneses con diabetes no insulino-dependiente, mostró que a base de un control intensivo de la glucemia de los pacientes ($HbA1c = 7,1\%$), en comparación con el tratamiento convencional ($HbA1c = 9,4\%$), se observó reducción y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes. ⁽¹⁵⁾

El Estudio Probabilístico de Veteranos 1997, efectuado en 153 hombres con diabetes mellitus tipo 2: un grupo con tratamiento convencional y otro con tratamiento intensivo, reportó que a pesar de que se redujeron en 2% las cifras

de hemoglobina glicosilada en el grupo de tratamiento intensivo, no hubo diferencia significativa en los episodios cardiovasculares durante el seguimiento de ambos grupos. ⁽¹⁶⁾

El Estudio Prospectivo la Diabetes del Reino Unido (UKPDS) 1998 en diabéticos tipo 2: los datos de este estudio surgieron para resolver la duda con los diabéticos tipo 2. El estudio involucró 5.102 pacientes durante un periodo de seguimiento de 10 años. En estos resultados se demostró que se podía reducir el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía cuando se establece una terapia intensiva y se reduce la hemoglobina glicosilada a una media de 7% en comparación con la terapia convencional que la redujo a 7,9%. Las complicaciones microvasculares se lograron reducir 25%. Así mismo, se estableció que con cada punto porcentual en la reducción de la HbA1c se logra disminuir 35% el riesgo de estas complicaciones y este riesgo puede bajarse en forma significativa aun en presencia de hiperglucemia, pero con concentraciones de HbA1c inferiores a 8%. En este estudio se observó que con el control intensivo produjo una reducción de 16%, pero sin significación estadística en el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita. ⁽¹⁷⁾

Pero más importantes han resultado las revisiones posteriores donde los investigadores siguieron observando una reducción importante de las complicaciones tanto micro como macrovasculares hasta 10 años después de finalizar el UKPDS ⁽¹⁸⁾

El Estudio ADVANCE (Estudio de Acción en Diabetes y Enfermedad Vascular) 2001: incluyó 10.000 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, asignados al azar a recibir un control de glucemia intensivo con glicazida modificada de liberación prolongada, aunado a otro fármaco para lograr valores de HbA1c de 6,5% o inferior a éste, *versus* un control estándar (HbA1c 7%). Después de cinco años de seguimiento la concentración de HbA1c fue inferior en el grupo de control intensivo con valores de 6,5% vs el tratamiento estándar con 7,3%. El control intensivo de las concentraciones de hemoglobina glicosilada logró reducir en 10% los resultados

combinados de eventos microvasculares y macrovasculares, sobre todo el riesgo de nefropatía en 21%.⁽¹⁹⁾

El Estudio Europeo Prospectivo de Investigación en Cáncer en 2004: fue un estudio de población que abarcó 25.623 hombres y mujeres de 40 a 79 años residentes en Norfolk, Reino Unido. Entre 1993 y 1997, los participantes completaron un cuestionario de salud y estilo de vida y brindaron información sobre posible presencia de diabetes, ECV y ACV. También se los interrogó acerca del hábito de fumar. Se tuvo en cuenta el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura y de cadera (CCC), la presión arterial y la concentración de glucemia en ayunas y de HbA1c. Los eventos de enfermedad cardiovascular y la mortalidad fueron evaluados durante el período de seguimiento hasta el 2003. En participantes de ambos sexos, la concentración de HbA1c anticipó mayor riesgo de enfermedad coronaria, de ECV y de mortalidad global, efecto independiente y sólo levemente atenuado luego del ajuste según otros factores de riesgo. La interacción significativa entre diabetes y mortalidad pareció casi enteramente atribuible a la concentración de HbA1c: cada incremento del nivel en 1% se acompañó de un aumento del 20% al 30% en la frecuencia de eventos cardiovasculares. En un paso posterior se realizaron modelos de regresión múltiple con exclusión de todas las personas con antecedente de ACV o episodios cardiovasculares al inicio del estudio así como de aquellos individuos con HbA1c de 7% o más alta o con diabetes. Luego del ajuste según edad, sexo y factores de confusión, el riesgo relativo asociado con un aumento en un punto en el nivel de HbA1c fue del 1,4, 1,16 y 1,26 para enfermedad coronaria, ECV y mortalidad global, respectivamente. El 15% de los fallecimientos (68 de 521) se produjeron en personas con diabetes (4% de la cohorte) pero el 72% se produjo en sujetos con niveles de HbA1c entre 5% y 6,9%.⁽²⁰⁾

Brownlee M et al 2006: demostraron que la HbA1C es uno de los determinantes más importantes para complicaciones crónicas; sin embargo, se ha observado que la variabilidad de las concentraciones de glucosa puede ser un factor independiente para la presencia o progresión de dichas complicaciones, mediado

a través de estrés oxidativo y en la producción de radicales libres; esto podía no verse reflejado en su totalidad con los niveles de HbA1c. ^(21,22)

Prince et al 2006: en una revisión plantean que algunos estudios sugieren que la variabilidad en las concentraciones de HbA1c contribuyen al incremento de las complicaciones micro y macrovasculares, indicando que tal vez las fluctuaciones de glucosa sérica a largo plazo son las que tienen mayor influencia en el desarrollo de complicaciones. ⁽²³⁾

El Estudio ACCORD (Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular) 2007:incluyó 10.251 pacientes con diabetes mellitus tipo 2,que estaban en alto riesgo de eventos cardiovasculares por enfermedad cardiovascular previa o debido a la existencia de factores de riesgo adicionales como: hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad. Fueron tratados de manera multifactorial para controlar tensión arterial, lípidos y control intensivo de la glucemia. Ambos grupos tenían valores promedio de hemoglobina glucosilada en 8% y se asignaron al azar a recibir tratamiento intensivo con el objetivo de reducir el nivel de HbA1c por debajo de 6%, contra un tratamiento convencional para mantener la HbA1c entre 7 y 7,9%. Se concluyó, luego de 3,5 años de seguimiento, que utilizar un tratamiento intensivo de la glucosa para lograr niveles de HbA1c más bajos, aumentó la mortalidad general y no redujo los eventos cardiovasculares mayores, lo que llevó a terminar el estudio en este grupo de pacientes 18 meses antes de lo previsto. ⁽²⁴⁾

Sin embargo revisiones posteriores plantean que los resultados del ACCORD deberían interpretarse con cautela y sin duda alguna no debería generalizarse su mensaje, el cuál presentó la conclusión de que un estrecho control no generaba beneficio alguno sobre las enfermedades cardiovasculares; es importante recordar que el control glicémico al momento del inicio de las personas en el estudio ACCORD era insuficiente y es probable que no se viniese manteniendo dentro de un nivel óptimo durante bastante tiempo antes de que participasen en el ensayo. Esto podría ser en parte la causa de la falta de efectos beneficiosos en el grupo de tratamiento intensivo. Además hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en este estudio tenían un promedio de edad elevada y algunos con cardiopatía previa, lo que pudiera explicar el aumento de la mortalidad general.

Existen evidencias claras de la importancia de un estrecho control glicémico para la prevención y el retraso del avance de las complicaciones diabéticas vasculares crónicas. Además, existe una “memoria metabólica”: años de buen o mal control glicémico que podrían hacer que las cosas sean muy diferentes en lo tocante a los resultados cardiovasculares. ⁽²⁵⁾

Kilpatrick et al 2008: realizaron un análisis con datos del estudio DCCT; sus resultados mostraron que la variabilidad en las concentraciones de glucosa sérica no era un factor adicional para la aparición de complicaciones microvasculares más allá que lo predicho por el promedio de glucosa sérica. Las concentraciones de glucosa pre y postprandiales eran igualmente predictivas de complicaciones de pequeños vasos en pacientes con diabetes tipo 1. ^(26,27)

Lachin et al 2008: realizaron un estudio nuevamente con datos proporcionados por el estudio DCCT, en el cual se concluye que la hemoglobina glicosilada explica virtualmente todas las diferencias para desarrollar complicaciones relacionadas con diabetes entre el grupo intensivo y el convencional. ⁽²⁸⁾

Selvin et al 2010: realizan un estudio que fue diseñado para caracterizar y comparar la relación entre los valores de la HbA1c y la glucemia en ayunas con el riesgo de diabetes, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y muerte por cualquier causa. Estudio de cohorte basado en una comunidad grande, con adultos de mediana edad sin historia de diabetes. Se determinó la HbA1c y glucemia basal en 11.092 adultos de raza negra o blanca sin historia de diabetes o enfermedad cardiovascular que asistieron a la segunda visita dentro del estudio Risk of Atherosclerosis in Communities (ARIC) entre 1990 y 1992 y que luego fueron seguidos por sus registros médicos por un periodo de 15 años, acerca del desarrollo de diabetes y/o ECV.

Los autores sostienen que en base a los resultados hallados en este estudio, las personas con un nivel de HbA1c $\geq 6,0\%$ se encuentran en alto riesgo de desarrollar diabetes, incluso después del ajuste con otros factores de riesgo, independientemente del nivel de referencia de la glucemia en ayunas. También observaron que la HbA1c es un indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En esta población no diabética, la HbA1c permanece asociada con la enfermedad cardiovascular y muerte, incluso después de haber considerado los niveles de glucemia en ayunas. En cambio, la glucemia en ayunas no se asoció significativamente después del ajuste por el valor de la HbA1c. También se demostró que la inclusión de la HbA1c mejora la reclasificación del riesgo de enfermedad coronaria, lo que sugiere que para establecer el riesgo a largo plazo, este análisis puede ser superior a la glucemia en ayunas. ⁽²⁹⁾

Las evidencias encontradas aunque aún resultan controversiales, sugieren una importante asociación entre valores de glicemia y hemoglobina glicosilada, aun en valores por debajo del umbral necesario para el diagnóstico de diabetes, con un mayor riesgo para enfermedad cardiovascular, siendo aparentemente independiente de otros componentes conocidos por su asociación con eventos cardiovasculares como los identificados en el síndrome metabólico (resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión).

Marco Teórico

Enfermedades cardiovasculares se refiere a todo tipo de enfermedades relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos (arterias y venas). Este término técnicamente se refiere a cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular pero es utilizado comúnmente para aquellos relacionados con la aterosclerosis (enfermedades en las arterias). Estas condiciones tienen causas, mecanismos y tratamiento similares.

La mayoría de los países están presentando altas y crecientes tasas de enfermedades cardiovasculares. Cada año más americanos mueren de enfermedades del corazón que de cáncer. Esta es la causa número uno de muerte y discapacidad en los Estados Unidos y en la mayoría de los países europeos (datos disponible hasta 2005). Un amplio estudio histórico (PDAY) indica que los daños vasculares comienzan en la niñez. ⁽³⁰⁾

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares causan 17,5 millones de muertes en el mundo cada año y representan la mitad de todas las muertes en los Estados Unidos y otros países desarrollados ⁽¹⁾. Las enfermedades cardiovasculares también son una de las principales causas de muerte en muchos países en vías de desarrollo, incluyendo el nuestro. En conjunto, son la primera causa de muerte en los adultos.

Para cuando los problemas del corazón son detectados, la causa fundamental (arteriosclerosis) es usualmente ya avanzada, habiéndose desarrollado por décadas. ⁽³¹⁾

Por lo tanto, en la actualidad, se hace mayor énfasis en la prevención de la arteriosclerosis mediante la modificación de los factores de riesgo, que van durante años incrementando el desarrollo de esta patología.

Según el Texas Heart Institute, los factores de riesgo cardiovascular pueden dividirse en dos categorías: principales y contribuyentes. Los factores de riesgo principales son aquellos cuyo efecto para aumentar el riesgo cardiovascular ha sido comprobado y los factores contribuyentes son aquellos cuyo papel exacto no ha sido bien definido. ⁽³²⁾

Cuantos más factores de riesgo tenga una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer una enfermedad del corazón. Algunos factores de riesgo pueden cambiarse, tratarse o modificarse y otros no. Pero el control del mayor número posible de factores de riesgo, mediante cambios en el estilo de vida y/o medicamentos, pueden reducir el riesgo cardiovascular.

Factores de Riesgo Principales:

Presión arterial alta (hipertensión arterial). La hipertensión arterial aumenta el riesgo para sufrir un infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular. La presión arterial varía según la actividad y la edad, pero un adulto sano en reposo generalmente tiene una presión sistólica de menos 120 y una presión diastólica de menos 80.

Colesterol elevado. Uno de los principales factores de riesgo cardiovascular es el colesterol elevado. Cuando la sangre contiene demasiadas lipoproteínas de baja densidad (LDL) éstas se depositan en las paredes de las arterias formando una placa e iniciando así el proceso de la enfermedad denominada «aterosclerosis».

Obesidad y sobrepeso. El peso excesivo puede elevar los niveles de colesterol total, causar hipertensión y aumentar el riesgo de enfermedad arterial coronaria. La obesidad aumenta las probabilidades de adquirir otros factores de riesgo cardiovascular, como los asociados a resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes.

Diabetes. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte entre diabéticos, especialmente aquellos que sufren de diabetes tipo 2. Ciertos grupos raciales y étnicos (negros, hispanos, asiáticos, polinesios, micronesios, melanesios y amerindios) tienen un mayor riesgo de padecer diabetes. La Asociación Americana del Corazón (AHA) calcula que el 65 % de los pacientes diabéticos mueren de algún tipo de enfermedad cardiovascular.

Tabaquismo. El hábito tabáquico aumenta apreciablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad vascular periférica. Las investigaciones demuestran que fumar aumenta la frecuencia cardíaca, produce vasoconstricción y puede provocar arritmias cardíacas. Aunque la nicotina es el agente activo principal del humo del tabaco, otros compuestos y sustancias químicas, tales como el alquitrán y el monóxido de carbono, también son tóxicos para el corazón. Estas sustancias químicas contribuyen a la acumulación de placas grasas en las arterias, posiblemente por lesionar las paredes de los vasos sanguíneos. También afectan al colesterol y los niveles de fibrinógeno, aumentando así el riesgo del fenómeno trombo-embólico.

Inactividad física. Las personas inactivas tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las personas que hacen ejercicio regular. El ejercicio ayuda a controlar el sobrepeso, los niveles lipídicos, la hiperglucemia y posiblemente disminuya la presión arterial.

Sexo. En general, los hombres tienen un riesgo mayor que las mujeres para ECV. La diferencia es menor cuando las mujeres comienzan la menopausia y después de los 65 años de edad el riesgo cardiovascular es aproximadamente igual en hombres y mujeres cuando los otros factores de riesgo son similares.

Herencia. Las enfermedades cardiovasculares están ligadas a la herencia. Los factores de riesgo tales como la hipertensión, la diabetes y la obesidad también pueden transmitirse de una generación a la siguiente. Además, los investigadores han determinado que algunos tipos de enfermedades cardiovasculares son más comunes entre ciertos grupos raciales y étnicos.

Edad. Las personas mayores tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades del corazón. Aproximadamente 4 de cada 5 muertes debidas a una enfermedad cardíaca se producen en personas mayores de 65 años de edad.

Factores de Riesgo Contribuyentes:

Entre los factores que mencionan como contribuyentes están el Estrés, Anticonceptivos Orales, Alcohol.

Diabetes y Enfermedad Cardiovascular:

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un conjunto de enfermedades metabólicas de extraordinaria prevalencia, con una tendencia continua al alza, que induce un gran deterioro del aparato cardiovascular, por sus complicaciones tanto microangiopáticas como macroangiopáticas ⁽³³⁾. La diabetes mellitus tipo 2 representa un 80%-90% de todos los pacientes diabéticos. Se espera que el número de diabéticos tipo 2 se duplique en el mundo en los próximos 10 años y esto será tanto más evidente cuanto más desarrollado sea el país y cuanto mayor sea la expectativa de vida. Debido a que la DM incrementa el riesgo cardiovascular entre 2 y 4 veces, las complicaciones cardiovasculares serán, en consecuencia, un problema capital para la salud general.

Se calcula que en los EE.UU. la prevalencia de diabetes es del 6,6% entre la población de 20 a 74 años y que probablemente continuará subiendo hasta el 10% en los próximos años. Alrededor de 10 millones de estadounidenses tienen diabetes y se estima que otros 5 millones tienen diabetes no diagnosticada. En los EE.UU. se estima que los fallecimientos de pacientes con diabetes suponen del 15 al 20% de todas las muertes en la población mayor de 25 años, y estas cifras se duplican en pacientes con edad superior a 40 años. En la mayoría de los estudios las tasas de mortalidad son superiores para las mujeres que para los varones. ⁽³⁴⁾

La diabetes predispone a las enfermedades cardiovasculares de varias maneras, las personas con diabetes corren un riesgo superior de desarrollar aterosclerosis y para empeorar las cosas, la aterosclerosis en personas con diabetes tiende a acelerarse, agudizarse y extenderse. La hipertensión es también al menos dos veces más frecuente en las personas con diabetes. La diabetes también tiene otros efectos sobre los vasos sanguíneos, existen complicaciones específicas como la microangiopatía (lesión de los vasos sanguíneos más pequeños). Estas complicaciones no sólo producen problemas específicamente relacionados con la diabetes, tales como retinopatía y nefropatía, sino que también sinergizan con la aterosclerosis y la hipertensión para producir un círculo vicioso de lesiones de los vasos a través de todo el sistema arterial, que afecta a vasos de todos los tamaños. La presencia de estos factores adicionales ayuda a explicar porqué las personas con diabetes sufren consecuencias más graves tras episodios como infartos y eventos cerebrovasculares. Cerca de la mitad del aumento de riesgo cardiovascular en la diabetes se explica por el hecho de que las personas con diabetes tienen una prevalencia mayor de muchos otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, tales como la hipertensión, los trastornos lipídicos y la obesidad (síndrome metabólico). Sin embargo, incluso cuando estos factores adicionales se tienen en cuenta, sigue existiendo un marcado aumento del riesgo, que es atribuible a la diabetes en sí misma. Aunque el aumento de riesgo es mayor en las personas con diabetes conocida, éste aumento se encuentra también en las personas que presentan grados menores de hiperglucemia, tales como la intolerancia a la glucosa (ITG),

Por cada factor de riesgo presente, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es unas tres veces mayor en personas con diabetes que en la población en general.

Conexión entre disglucemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, inflamación y enfermedad cardiovascular: La incidencia de la obesidad en todo el mundo ha aumentado de manera drástica durante las últimas décadas. La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo hay más de 1.000 millones de adultos con sobrepeso. ⁽³⁴⁾ La obesidad se asocia a muchos problemas de salud, entre los que se encuentran el aumento del riesgo de resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la hepatopatía grasa, activación de procesos inflamatorios y la aterosclerosis. ⁽³⁵⁾ El síndrome metabólico se define como una agrupación de factores de riesgo que a menudo se acompaña de obesidad y se asocia a un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular. En los últimos años se ha encontrado una alarmante elevación de este síndrome en la población infantil. ⁽³⁶⁾

Los criterios clínicos para definir el síndrome metabólico incluyen un aumento del perímetro de cintura, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, hipertensión y valores altos de glucosa. En la actualidad es un hecho reconocido que el síndrome metabólico constituye un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. ⁽³⁷⁾

El estado hiperglucémico observado en la diabetes tipo 2 parece ser tan sólo la punta de un enorme iceberg dismetabólico, que es consecuencia en su mayor parte de una combinación de factores que se observan en pacientes con sobrepeso con un exceso de grasa abdominal y resistencia a la insulina. ^(38,39)

La obesidad y específicamente la obesidad abdominal que se mide con el perímetro de cintura, desempeña un papel importante en el síndrome metabólico. Es interesante señalar que, para cualquier cantidad de grasa corporal total, los individuos con un exceso selectivo de tejido adiposo intraabdominal (visceral) presentan un riesgo sustancialmente superior de que se les diagnostique una

resistencia a la insulina y el síndrome metabólico ^(40,41). Se ha sugerido que la alteración del metabolismo de los ácidos grasos no esterificados puede ser el principal factor que contribuya a producir la resistencia a la insulina en los pacientes con obesidad visceral. Esto adquiere una especial importancia si se tiene en cuenta que la resistencia a la insulina está directamente involucrada en el desarrollo y la perpetuación de la aterosclerosis. ⁽⁴²⁾

De hecho, la insulina ejerce muchos efectos que van más allá de su acción hipoglucemiante. El tejido adiposo no es tan sólo una zona de almacenamiento de lípidos, sino también un importante “órgano” paracrino y endocrino que libera numerosas citocinas, entre ellas, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que son moléculas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo y que tienen una importancia vital como se indica a continuación. La obesidad se caracteriza por una infiltración macrofágica del tejido adiposo, que podría contribuir a producir el perfil inflamatorio descrito en los pacientes con obesidad visceral-abdominal. ⁽⁴³⁾

Otra sustancia inflamatoria importante, la proteína C reactiva (PCR), que es un marcador claramente establecido del riesgo cardiovascular y está también aumentado en los pacientes con obesidad abdominal ⁽⁴⁴⁾. El tejido adiposo sintetiza asimismo sustancias antiinflamatorias, como la adiponectina. ^(45,46)

Es interesante señalar que la producción y liberación de adiponectina están reducidas en los pacientes con obesidad visceral. ⁽⁴⁷⁾

Se ha demostrado que la adiponectina tiene muchos efectos compatibles con una mejora de la señalización de insulina y una posible protección frente a la aterosclerosis. La reducción de las concentraciones de adiponectina que se observa en los pacientes con obesidad abdominal podría constituir un factor clave en la patogenia del aumento del riesgo de aterosclerosis y diabetes observado en estos pacientes. ^(48,49)

Así pues, los pacientes con un exceso de grasa visceral presentan un exceso de concentración de PCR, IL-6 y TNF- α circulantes, que se asocia a una concentración reducida de adiponectina, lo cual puede explicar el alto riesgo observado en esta población. ⁽⁴⁹⁾

El exceso de acumulación de grasa intraabdominal constituye un indicador de una incapacidad relativa del tejido adiposo subcutáneo de actuar como “sumidero de energía” cuando un individuo tiene que manejar un exceso de energía/calorías como consecuencia de un consumo excesivo de energía y/o una reducción del gasto de ésta. ⁽⁵⁰⁾

Este déficit relativo en la capacidad de la grasa subcutánea de almacenar el exceso de energía daría lugar a un aumento de la acumulación de grasa intraabdominal (alrededor de diversos órganos), un fenómeno al que se denomina depósito de grasa ectópico. ^(51,52) Hay fármacos como las glitazonas que aumentan el depósito de grasa en el “lugar correcto”, el tejido subcutáneo. Esta redistribución de la grasa después del tratamiento con glitazonas podría explicar los efectos beneficiosos de esta clase de fármacos sobre la sensibilidad a la insulina. ^(53,54)

Así, se ha descrito que la reducción de peso induce una movilización selectiva del tejido adiposo abdominal y visceral, lo cual explica, al menos en parte, la mejoría del perfil metabólico que se observa en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico tras una reducción de peso moderada. ^(55- 58)

A pesar de la evidencia que indica que el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 están relacionados con la inflamación, el vínculo es todavía difícil de comprender. La capacidad de hacer frente a la inanición y la capacidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria efectiva frente a los patógenos, se encuentran entre los procesos más cruciales para la supervivencia de la especie. El primero de estos mecanismos fomenta el almacenamiento del exceso de calorías cuando el alimento es escaso. Sin embargo, en presencia de un superávit nutricional continuo, este beneficio metabólico, que fuera una vez beneficioso, pasa a ser nocivo al fomentar el exceso de adiposidad. Es interesante señalar que las unidades funcionales que controlan las funciones metabólicas e inmunitarias en los organismos superiores han evolucionado a partir de estructuras originarias comunes. Se ha sugerido entonces que los órganos procedentes de lo que fue una unidad única anteriormente, continúan teniendo vías de señalización comunes o solapadas, que regulan las funciones inmunitarias y metabólicas. ⁽⁵⁹⁾

Los receptores *toll-like* (TLR) constituyen la clave clásica para esta teoría. Los TLR son sistemas de percepción de patógenos que con el contacto con algunos nutrientes, especialmente los ácidos grasos, ponen en marcha respuestas inflamatorias inducidas de forma metabólica o nutricional. ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾

Los procesos metabólicos, inflamatorios e inmunitarios son regulados también por los lípidos. ^(63,64) Hay varios factores de transcripción, en especial los de las familias del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR) y el receptor X hepático (LXR), parecen ser cruciales para la modulación de la intersección de estas vías. Los ligandos para los tres componentes de la familia PPAR inhiben la producción de citocinas proinflamatorias a través de una supresión del NFκB ^(65,66). Es interesante el hecho de que la señalización derivada de los TLR inhibe la actividad de LXR en los macrófagos, con lo que fomenta la acumulación de colesterol en estas células, lo cual explica, al menos en parte, los efectos proaterogénicos de la infección. ⁽⁶⁷⁾

Los mecanismos de “defensa”, que resultan nocivos y que están involucrados en la generación y perpetuación de la aterosclerosis, como la infiltración macrofágica de la pared arterial, tienen su equivalente en el tejido adiposo. La morfología del tejido adiposo en los pacientes obesos ilustra la convergencia de los macrófagos sobre los adipocitos necróticos y ello sugiere que su presencia en el tejido adiposo podría tener predominantemente fines de eliminación, tal como ocurre en la pared vascular ateromatosa. Todas las respuestas inflamatorias desencadenadas por los macrófagos pueden estar presentes también en el tejido adiposo de los pacientes obesos. ⁽⁶⁸⁾

Así pues, parece claro que la inflamación es un factor importante en los pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes. Diversas vías sugieren una interacción entre el sistema metabólico e inmune-inflamatorio, lo cual indica que estos procesos no corresponden a mecanismos diferentes sino a una manifestación diferente del mismo proceso. ⁽⁶⁹⁾

Relación entre valores de Glicemia, Hemoglobina Glicosilada y riesgo de Enfermedad Cardiovascular: En Estados Unidos, la glicemia en ayunas es la medida estándar utilizada para el diagnóstico de diabetes. Históricamente, la

hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido recomendada solo para determinar el control de la glucosa en las personas con diagnóstico confirmado de diabetes. ⁽⁷⁰⁾

Más recientemente las guías de normas para la práctica clínica de la Asociación Americana de Diabetes recomiendan el uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes, basada sobre todo en su demostrada asociación con las enfermedades microvasculares. ^(71,72) En comparación con la glucemia ayunas, la HbA1c tiene varias ventajas como prueba de diagnóstica: tiene mayor capacidad de repetición, no requiere ser evaluada en ayunas y es el análisis preferido para el control de la glucosa. Los datos pronósticos a largo plazo también son útiles para informar que existen puntos de corte para el diagnóstico de las condiciones asintomáticas.

También hay pruebas de que la HbA1c elevada puede ser un factor de riesgo para enfermedades macrovasculares. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles de HbA1c guardan una relación progresiva con el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes diabéticos e incluso en la población general. ⁽⁷³⁾

¿Qué es la Hemoglobina Glicosilada? : La hemoglobina de los seres humanos está compuesta por tres variedades de hemoglobina llamadas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A es la más abundante porque ella sola representa, aproximadamente el 97% de la hemoglobina. Dentro de esta misma fracción hay varios grupos, también conocidos como fracciones menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), las cuales se diferencian entre sí de acuerdo con la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis. ⁽⁷⁴⁾

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos, se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glucemia, mayor glicosilación de la hemoglobina. ⁽⁷⁵⁾

Existe una relación directa entre la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicosilación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no enzimático, que ocurre durante los 120 días de vida media del eritrocito; esto explica que se piense que la HbA1c representa un promedio de la glucemia en las últimas 6 a 8 semanas.

Se han presentado grandes mejorías en los sistemas de medición de la hemoglobina glicosilada desde que ésta se introdujo en los laboratorios clínicos, alrededor del año 1977. En aquel entonces el método utilizado mostraba una pobre precisión y no existían calibradores o materiales adecuados para realizar un buen control de calidad, por lo que pronto se hizo aparente la diferencia significativa en los resultados producidos por diferentes laboratorios. Era evidente que la disparidad en los resultados se debía a la gran gama de métodos utilizados y comparar los resultados entre los distintos laboratorios era imposible.⁽⁷⁶⁾

Peterson y col, fueron los primeros en intentar estandarizar las concentraciones de HbA1c; sin embargo, posterior a la publicación del estudio DCCT en 1993 uno de los objetivos principales de varios científicos fue realizar una estandarización internacional.⁽⁷⁷⁾

La falta de estandarización derivó en que varios países realizaran su propio programa de estandarización. En Estados Unidos se llevó a cabo el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP), que se formó en julio de 1996 para implantar un plan desarrollado por la Asociación de Química Clínica, a través de un subcomité formado para la estandarización de hemoglobina glicosilada. El plan fue establecer un sistema de referencia en los laboratorios que permitiera apoyarse uno con otro en una red que pudiera utilizarse para calibrar y estandarizar métodos comerciales de HbA1c y sistemas analíticos.⁽⁷⁷⁾

El sistema BioRex 70 HPLC, establecido en el laboratorio central del DCCT, se eligió como el método patrón de referencia en el NGSP.⁽⁷⁸⁾

Posteriormente y en la progresión de la discusión relacionada con los nuevos sistemas de referencia para estandarizar los resultados de hemoglobina glicosilada, en mayo de 2007, a través de un consenso, se establecieron los siguientes parámetros aprobados por la American Diabetes Association (ADA),

Asociación Europea para Estudio de Diabetes (EASD), Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC): Los resultados de la hemoglobina glicosilada deben estandarizarse en todo el mundo, utilizando para ello el nuevo método de referencia (IFCC). El método de la Federación Internacional de Química Clínica es el único válido para llevar a cabo la estandarización.

Los resultados de la hemoglobina glicosilada podrán comunicarse y expresarse utilizando las unidades IFCC (mmol/mol) junto con las que se utilizan en la actualidad (unidades NGSP, en %).⁽⁷⁹⁾

La hemoglobina glicosilada (Hemoglobina A1c) es una prueba de laboratorio que permite relacionar su valor con los niveles de glucosa en sangre y su valor normal es < 6,5%.

Asociación entre Hemoglobina Glicosilada y Enfermedad Cardiovascular en pacientes no diabéticos: Los niveles elevados de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos han sido asociados a un riesgo mayor de desarrollar complicaciones microvasculares que afectan la retina, riñones y estructuras nerviosas las cuales comprometen la calidad de vida de los pacientes. La relación entre la hemoglobina glicosilada y enfermedad macrovascular ha sido más controversial, pero sin embargo hay diferentes estudios que avalan esta asociación en diabetes. Pero también es bien conocido que existen una serie de trastornos previos a la aparición de la diabetes, como son la resistencia a la insulina, y varios estados disglucémicos, que como ya se mencionó previamente ejercen un efecto deletéreo sobre los vasos sanguíneos, por lo tanto es difícil saber cuál es el dintel exacto en el cual comienza a presentarse un efecto sobre la aterosclerosis.

En el estudio de Selvin y colaboradores se evidenció que existe relación entre estas variables y que a partir de un valor de 5% por cada 1% que aumente el valor de hemoglobina glicosilada aumenta en un 20-30% el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte por cualquier causa, esto fue independiente si la persona

fuese o no diabética ⁽²⁹⁾. En este estudio, 72% del exceso de riesgo de ECV que fue atribuido a HbA1c ocurrió en pacientes con concentraciones de HbA1c de 5,0-6,9%. En vista de esta evidencia, quizás el punto de corte para la concentración “normal” de HbA1c debe volverse a examinar para disminuirlo, como se ha hecho para los niveles de glucemia, colesterol y presión arterial. También sería deseable el desarrollo y validación de cálculos de riesgo cardiovascular que incluyan la concentración de HbA1c como una variable predictiva, como se ha hecho para pacientes con diabetes tipo 2 en el UKPDS Risk Engine, ya que la concentración de HbA1c provee una medida adicional de riesgo cardiovascular. ⁽²⁹⁾

Por lo que se sugiere que la hemoglobina glicosilada puede emerger como un nuevo marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, como lo son los niveles elevados de colesterol y la hipertensión arterial. Por esta razón y de acuerdo al paciente es necesaria la búsqueda de un nuevo punto de “corte” de valor normal, que nos permitiera intervenir con el fin de disminuir el riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio pretendemos relacionar diferentes valores de hemoglobina glicosilada con la presencia de enfermedad cardiovascular y a la vez evaluar la presencia y/o asociación de otros factores de riesgo que puedan estar presentes en estos pacientes.

Objetivo General:

Evaluar los valores de Hemoglobina Glicosilada como factor de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos con enfermedad isquémica coronaria

Objetivos Específicos:

1. Establecer valores de Hemoglobina Glicosilada en pacientes no diabéticos con enfermedad isquémica coronaria,
2. Analizar glicemia basal, insulina basal y resistencia a la insulina a través del modelo de evaluación de la Homeostasis Model Assessment (HOMA IR) en pacientes no diabéticos con enfermedad isquémica coronaria.

3. Asociar índice de masa corporal, circunferencia de cintura, perfil lipídico y tensión arterial con resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos con enfermedad isquémica coronaria.
4. Relacionar niveles de Hemoglobina Glicosilada con glicemia basal, insulina basal y resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos con enfermedad isquémica coronaria.
5. Caracterizar diferentes niveles de Hemoglobina Glicosilada y su asociación con la presencia de enfermedad isquémica coronaria.

Aspectos éticos

Esta investigación cumplió con todos los principios éticos que son requeridos por la Declaración de Helsinki, los pacientes fueron informados sobre el estudio, firmaron un consentimiento para su participación y su realización no conlleva ningún riesgo para ellos.

METODOS

Tipo de estudio

El estudio fue de tipo observacional, analítico, de casos- controles.

Población y Muestra

La población fueron sujetos adultos de 18 a 75 años, no diabéticos, con y sin enfermedad isquémica coronaria diagnosticada, que acudieron a la consultas de Endocrinología y Cardiología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo en el periodo comprendido de Mayo del 2010 a Abril del 2011.

La muestra estuvo representada por 80 sujetos adultos de uno u otro sexo, distribuidos en dos grupos: a) 40 sujetos con enfermedad isquémica coronaria y b) 40 sujetos sin enfermedad isquémica coronaria (controles).

El muestreo usado fue de tipo intencional no probabilístico

Criterios de Inclusión:

- 1.- Sujetos adultos con edad comprendida entre 18 a 75 años de uno u otro sexo
- 2.- Consentimiento escrito.
- 3.- Pacientes con enfermedad isquémica coronaria diagnosticada.

Criterios de Exclusión:

- 1.- Pacientes hiperglicémicos (glicemia basal ≥ 126 mg/dl o HbA1c ≥ 6.5) o diabéticos recibiendo tratamiento.
- 2.- Pacientes con enfermedades como: enfermedad renal crónica, enfermedad hepática grave, patologías neoplásicas, alcoholismo.
- 3.- Pacientes con hemorragias, anemia hemolítica, hemoglobinopatías y transfusiones en los últimos 3 meses.
- 4.- Pacientes embarazadas.

Procedimientos

Previo consentimiento informado, firmado por los sujetos participantes en el estudio se procedió a realizar historia clínica según formato preestablecido, que incluyó interrogatorio, sobre patologías previas y concomitantes, examen físico completo con medidas antropométricas, (peso, talla, circunferencia de cintura), toma de tensión arterial y se practicaron exámenes paraclínicos.

La determinación de estudios paraclínicos se realizó de la siguiente forma para ambos grupos del estudio: Se tomaron 20 ml de sangre de vena periférica antecubital, posterior a ayuno de 14 horas, y se distribuyeron en tubos Vacutainer con EDTA y sin EDTA y fueron centrifugada a 2.000 RPM por 20 minutos y separados el suero y plasma. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

A cada paciente se les determinó los siguientes parámetros bioquímicos: hematología completa, colesterol total, triglicéridos, colesterol de alta densidad (HDL- c), colesterol de baja densidad (LDL-c), ácido úrico, creatinina, glicemia e insulina basal, hemoglobina glicosilada.

Para la determinación de: Colesterol total, HDL-c, LDL-c, Triglicéridos, Glicemia basal, ácido úrico y creatinina, se utilizaron kits para método enzimático

colorimétrico de Roche Diagnostico C.A. Se realizó hemoglobina glicosilada con Test Inmunoturbidimétrico con partículas de refuerzo De Diasys, Diagnostic Systems International en un equipo marca Hitachi modelo 902. La Insulina plasmática se determinó por método de Electroquimiluminiscencia con kit comercial de Roche Diagnostico C.A.

A todos los pacientes se les determinó la resistencia a la insulina por el método del Homeostasis Model Assesment (HOMA) ⁽⁸⁰⁾ de acuerdo con la fórmula: glucosa en ayuno en mmol/L por insulina en ayuno (mU/mL) / 22,5. Se definió como resistencia a la insulina a los valores de HOMA iguales o mayores a 2,5, según se ha establecido en nuestro laboratorio y en otros estudios previos. ⁽⁸¹⁻⁸³⁾

Se determinó la presencia o no de Síndrome Metabólico, utilizándose los criterios de la Federación Internacional de Diabetes IDF. ⁽⁸⁴⁾

Tratamiento estadístico propuesto

Se procedió a la obtención de los valores en frecuencias absolutas y relativas, así como de tendencia central y dispersión (media aritmética y desviación estándar). Se utilizó Test de Correlación de Pearson para estudiar grado de asociación entre las variables.

Se aplicó t-student para comparar cada variable.

RESULTADOS

En la evaluación de las características clínicas y demográficas de los pacientes, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, pacientes cardiopatas (experimental) y controles; el promedio de edad fue mayor en el grupo de cardiopatas 60,125 ±9,61 años versus 49,725±9,34 años en el grupo control; en cuanto al sexo en el grupo experimental predominó el sexo masculino (60%), mientras en el grupo control predominó el sexo femenino (60%). No hubo diferencias significativas en las características antropométricas, el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura fueron comparables en ambos grupos.

Tabla 1

Por interrogatorio los antecedentes familiares de diabetes resultaron significativamente mayores en el grupo control 55% versus 40% en el grupo experimental, la presencia de hipertensión arterial por antecedente y examen clínico fue mayor en el grupo experimental estando presente en el 87,5% de los casos, mientras en el grupo control solo estaba presente en el 15 %.Tabla 1

En el análisis de los lípidos, el colesterol total, LDL colesterol y el HDL colesterol resultaron mayores en el grupo control y no hubo diferencias significativas en los valores de triglicéridos, pero hay que tomar en cuenta que existía el antecedente de la ingesta de hipolipemiantes en ambos grupos. Otros parámetros como creatinina y ácido úrico no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a la presencia o no de Síndrome Metabólico, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayor su presencia en el grupo experimental con un 80%, mientras en el grupo control estaba presente en un 55%.Tabla 1

En cuanto al objetivo principal del estudio que era evaluar las diferencias entre los valores de hemoglobina glicosilada de pacientes cardiopatas y controles, se encontró que los valores en pacientes cardiopatas fueron significativamente mayores $5,11 \pm 0,72$ % vs los controles $4,26 \pm 0,63$ %, con una $p < 0,001$. Tabla 2

Se evaluaron los valores de glicemia basal obteniéndose un promedio normal en ambos grupos (≤ 99 mg/dl), pero con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, resultando mayor en el grupo experimental que en el grupo control ($96,225 \pm 11,27$ mg/dl vs $90,775 \pm 9,50$ mg/dl) con una $p < 0,02$. Tabla 2

En relación a los valores de insulina basal, se encontrados elevados en ambos grupos (>12 mU/ml) con un promedio de $15,02 \pm 7,55$ mU/ml en el grupo experimental y $12,83 \pm 5,74$ mU/ml en controles, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla 2

Los valores promedios del Índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, se interpretaron de acuerdo al valor estandarizado en nuestro laboratorio y también en otros estudios como normal $<2,5$ ⁽⁸²⁾ y resultaron fuera del rango normal, en

ambos grupos de pacientes, pero significativamente mayor en pacientes cardiopatas $3,59 \pm 1,88$ versus $2,81 \pm 1,16$ en el grupo control con una $p < 0,05$.

Tabla 2

Al correlacionar los diferentes parámetros, se encontró que el índice de masa corporal (IMC) no mostró correlación con los niveles de glicemia en ayunas, pero sí una relación directa y positiva con los valores de insulina basal y con el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, esto en el grupo control. Tabla 3 y Tabla 4

La circunferencia de cintura no se correlacionó con los niveles de glicemia basal en ningún grupo, pero sí se correlacionó en forma positiva y directa con la insulina basal y HOMA-IR, en ambos grupos. Tabla 5 y Tabla 6

No se realizó la correlación estadística del perfil lipídico y valores de tensión arterial con los otros parámetros medidos ya que un porcentaje importante de los sujetos de ambos grupos recibían medicación para tratar alteraciones en esta área.

La hemoglobina glicosilada, no presento correlación significativa con los niveles de glicemia e insulina basal en ninguno de los grupos; en cuanto a su relación con índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) no fue significativa en el grupo control pero sí en el experimental con una $p < 0,05$. Tabla 7 y Tabla 8

Por último se estratificaron los diferentes niveles de Hemoglobina glicosilada, de acuerdo a categorías preestablecidas y se evaluaron en ambos grupos, encontrándose que en el grupo de los cardiopatas un 25% tenía valores de HbA1c entre 5 - $<5,5$ y un 35% estaba en valores mayores de 5,5, mientras que en el grupo control un 85% estaba en un rango por debajo de 5 y el 15% restante estaba por debajo de 5,5. Tabla 9

DISCUSIÓN

La diabetes es un problema de salud de gran magnitud. Los individuos con diabetes están expuestos a sufrir incapacidad prematura y muerte asociada con complicaciones vasculares. A diferencia de lo que ocurre con la patología microvascular, cada vez hay más indicios que sugieren que la relación entre la enfermedad macrovascular y la glicemia es continua: es decir no existiría un umbral preciso de riesgo. La relación en pacientes diabéticos de la HbA1c con las complicaciones microvasculares estuvo ampliamente documentada en el DCCT y del UKPDS desde su publicación inicial y en revisiones más recientes de estos estudios se involucra con la enfermedad macrovascular. El umbral admitido en glicemia basal y HbA1c definitorio de diabetes se basa justamente en este hecho.

Sin embargo, la relación en fases pre-diabéticas de estas variables glicémicas con complicaciones como son las cardiovasculares, no está tan investigada y el grado de importancia de una prueba frente a otra en este aspecto es en buena medida desconocido. En comparación con la glucemia ayunas, la HbA1c tiene varias ventajas como prueba diagnóstica: tiene mayor capacidad de repetición, no requiere ser evaluada en ayunas, representa un promedio de la glucemia en las últimas 8 a 12 semanas, incluyendo picos postprandiales y glucosa basal. Los datos pronósticos a largo plazo también son útiles para informar los puntos de corte para el diagnóstico de las condiciones asintomáticas; hay autores que postulan que la HbA1c sería un indicador mejor que la glucemia en ayunas para establecer el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y muerte.

En el estudio de Selvin y colaboradores, calcularon los valores pronósticos de la HbA1c y de la glucosa basal en relación al riesgo de padecer diabetes mellitus 2 (DM2) o enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular (ACV) o muerte, en 11.092 personas, sin historia de DM2 ni ECV seguidos durante 15 años. Dado el gran número de participantes que se encontraban en el rango de 5-5,5 % de HbA1c (4.950), se consideró a este estrato como el de referencia. A partir de aquí, encontraron una alta correlación entre la HbA1c y la glicemia basal ($r = 0,73$) y que la HbA1c estaba asociada (por análisis multivariante de rangos de riesgo-RR- con 95% de intervalo de confianza) a nuevos diagnósticos de DM2 y a eventos cardiovasculares, de tal modo que valores inferiores al 5,0%, entre el 5,0 y 5,5%, entre 5,5 y 6,0%, entre 6,0 y 6,5%, y de 6,5% tenían aparejados el diagnóstico de DM2 en RR de 0,52 (0,40 a 0,69), 1,00 (referencia), 1,86 (1,67 a 2,08), 4,48 (3,92 a 5,13), y 16,47 (14,22 a 19,08), respectivamente. Dando incidencias acumuladas de diabetes 6%, 12%, 21%, 44%, y 79%. De la misma forma en relación a la cardiopatía isquémica los rangos de riesgo fueron de 0,96 (0,74 a 1,24), 1,00 (referencia), 1,23 (1,07 a 1,41), 1,78 (1,48 a 2,15), y 1,95 (1,53 a 2,48), respectivamente y fue similar para enfermedad cerebrovascular. Todos estos valores no mostraron la misma significación cuando se relacionaban con la glucosa basal que cuando lo hacían con la HbA1c. ⁽²⁹⁾

En nuestro estudio se evaluaron sujetos ya portadores de patología coronaria crónica, sin diagnóstico de diabetes para detectar la presencia de diversos factores de riesgo CV ya documentados en la literatura y niveles de hemoglobina glicosilada, con el fin de precisar si la HbA1c, como ya se ha planteado en

estudios previos, puede emerger como un nuevo marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se encontraron valores significativamente más elevados en los valores de hemoglobina glicosilada en los sujetos cardiopatas y además un 35% se ubicó por encima de 5,5, valor que se da como referencia para incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en el trabajo de Selvin.⁽²⁹⁾ a diferencia del grupo control en el que todos los sujetos se encontraron por debajo de este rango.

Otro estudio importante donde se documentan hallazgos similares es el European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk), donde más de 25.000 sujetos fueron seguidos durante 15 años, relacionando diferentes factores de riesgo con la aparición de enfermedad CV y ellos reportan que la HbA1c anticipó riesgo de ECV y de mortalidad global, efecto independiente y sólo levemente atenuado luego del ajuste con otros factores y este riesgo se elevó a través de todo el espectro de concentración de HbA1c, pero que los sujetos con HbA1c por debajo de 5% presentaron el riesgo más bajo.

Los valores de glicemia basal en ambos grupos, de nuestro estudio, resultaron dentro de los valores normales pero la diferencia entre ellos fue significativa, siendo más alto en el grupo experimental, probablemente expresando esto cierto grado de disglucemia en algunos de estos pacientes, que cursa en forma asintomática.

Los valores de hemoglobina glicosilada no se correlacionaron significativamente con los niveles de glicemia basal, pudiéndose explicar esto por el componente postprandial de la hemoglobina glicosilada.

Los valores promedios del Índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, resultaron fuera del rango normal, en ambos grupos de pacientes, pero significativamente mayor en pacientes cardíacas $3,59 \pm 1,88$ vs $2,81 \pm 1,16$ en el grupo control, pudiendo esto identificar una situación ya previa a la aparición de la diabetes y que también es bien conocida como pro-aterogénica. Sin embargo no sucedió lo mismo con los valores de insulina basal que no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y en esto podemos reflexionar la variabilidad que todavía existe para determinar cuál es el corte adecuado para hablar de insulina basal elevada o si tenemos que determinar “una zona donde se inicia la alteración”, en la que podemos tener ya implicaciones para la patología cardiovascular.

El índice de masa corporal (IMC) no mostro correlación con los niveles de glicemia en ayunas, insulina basal o índice de resistencia a la insulina en el grupo experimental, pero sí una relación directa con los valores de insulina basal y con el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, en el grupo control, que pudiera explicarse por un promedio de índice de masa corporal mayor en el grupo control.

En cuanto a la circunferencia de cintura no se correlacionó con los niveles de glicemia basal en ningún grupo, pero sí se correlacionó en forma positiva y directa con la insulina basal y HOMA-IR en ambos grupos, esto concuerda con las publicaciones internacionales donde la obesidad abdominal es el marcador más importante de resistencia a la insulina como lo describen Lim SY. y colaboradores en el The Chungju Metabolic Disease Cohorte (CMC) Study ⁽⁸⁵⁾.

Es bien conocido que para cualquier cantidad de grasa corporal total, los individuos con un exceso selectivo de tejido adiposo intraabdominal (visceral) presentan un riesgo sustancialmente superior de que se les diagnostique resistencia a la insulina y síndrome metabólico. ⁽⁴¹⁾

En relación a la Hipertensión, nuestro trabajo coincide con todos los trabajos que ratifican la importancia que tiene la hipertensión como factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica pues el 87,5 % de nuestro grupo experimental era conocido hipertenso. ^(86,87)

Un 80% de los pacientes cardiópatas, según criterios de la IDF cumplían criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, lo cual indica que ya existen en ellos un conjunto de alteraciones que le conferirían un alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, como es ya documentado en muchas publicaciones. ⁽³⁷⁾

La hemoglobina glicosilada, no presentó correlación significativa con los niveles de insulina basal en ninguno de los dos grupos. En cuanto a su relación con índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) no fue significativa en el grupo control, pero sí en el experimental, existe poca documentación de esta relación en la literatura, pero es importante recordar que la diabetes mellitus tipo 2 es solo la expresión final de una serie de cambios metabólicos que aparecen muchos años antes de se haga el diagnóstico y que son consecuencia en su mayor parte de una combinación de factores que se observan en pacientes con obesidad, exceso de grasa abdominal y resistencia a la insulina. ^(38,39)

CONCLUSIONES

1. Los pacientes evaluados en este estudio, que ya estaban diagnosticados para Cardiopatía Isquémica Crónica, eran portadores de una gran cantidad de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como hipertensión arterial, resistencia a la insulina, disglucemia y dislipidemia.
2. Un porcentaje elevado de ellos cumplían criterios de la Federación Internacional de Diabetes para Síndrome Metabólico.
3. El índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, se asocio mas con enfermedad cardiovascular, que lo valores de insulina basal.
4. La circunferencia de cintura se correlacionó mejor con resistencia a la insulina que el índice de masa corporal.
5. Solo el HOMA-IR se correlacionó directamente con los valores de Hemoglobina Glicosilada.
6. A pesar de que la población de pacientes cardiópatas no tenían diagnóstico de diabetes mellitus, sus valores de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) fueron significativamente más elevados que la de los sujetos controles.
7. Un 35% de los pacientes cardiópatas presentó valores de HbA1c por encima de 5,5%, y un 60% se ubicó por encima de 5%, valor que ha sido catalogado en trabajos previos como indicativo de inicio para riesgo de enfermedad cardiovascular
8. Nuestros resultados aporta elementos que apoyan muchos trabajos que indican que la Hb1Ac puede constituirse en un marcador útil de riesgo cardiovascular, antes de la aparición de la diabetes.

9. Existen suficientes datos en la literatura que indican que los valores de Hb1Ac dentro de los límites normales pueden identificar a las personas con mayor riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte antes del diagnóstico de diabetes. Los valores de Hb1Ac reflejan la exposición endógena a la glucosa durante los 2 a 3 meses previos, incluyendo los picos de glucemia postprandial, con poca variabilidad intraindividual, particularmente en las personas no diabéticas. Estas características pueden contribuir a la superioridad de la Hb1Ac sobre la glucemia en ayunas para clasificar el riesgo de enfermedad macrovascular a largo plazo.

RECOMENDACIONES

1. En nuestro país no puede implementarse todavía la hemoglobina glicosilada como un factor de riesgo para la aparición de diabetes o enfermedad cardiovascular, hasta que no se estandaricen los métodos de realización de esta prueba, lo cual debería hacerlo una comisión integrada por diferentes profesionales de la salud como químicos, biólogos, bioanalistas y médicos.
2. Es importante implementar programas de intervención temprana de diferentes factores de riesgo cardiovascular, especialmente en el área de obesidad, la cual se viene incrementando en forma alarmante en nuestro país, lo cual conlleva a aparición de resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2 y la consecuentemente enfermedad cardiovascular.
3. Sería deseable el desarrollo y validación de programas de cálculos de riesgo cardiovascular que incluyan la concentración de HbA1c como una variable predictiva.
4. Recomendamos seguir esta línea de investigación, sobretodo, en forma de estudios prospectivos que permitan evaluar a pacientes de riesgo, y realizar intervenciones terapéuticas para minimizar la aparición de enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Boletín Informativo de la OMS, vol. 88, abril del 2010, 241-320
2. *Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L.* Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:218-231.
3. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-202.
4. *Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait AC, Eckel RH, Howard BV, et al.* Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46.
5. *Sánchez-Recalde A, Kaski JC.* Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:751-63.
6. *Khaw K.T, Wareham N, Bingham ST, Luben R.* European Prospective Study. *BMJ* 2001; 322:15-18
7. *Haffner S.M, Cheung AK.* Prediabetic subjects have CV risk factors before onset of clinical diabetes. *Circulation*. 2000; 101:975-980
8. *Gerstein H.C., Swedberg K., Carlsson J.* The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure. *Arch. Int. Med.* 168(15):1699-1704, 2008
9. *Brunner E.J, Welch AL.* CHD risk appears to begin at "Low fasting glucose levels". *Diabetes Care* 2006; 90:26-31
10. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-86.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and

- progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289.
 13. The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75:894-903.
 14. The DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53.
 15. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-17.
 16. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157:181-88.
 17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
 18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89
 19. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease-preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44:1118-20.

20. Khaw KT, Wareham N, Bingham S. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Annals of Internal Medicine* 2004 ; 141 (6):413-420, 2004
21. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 295:1707-8.
22. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29:352-55.
23. Prince, KT; Costacou, T; Orchard, TJ. Glycemia and cardiovascular risk in type 1 diabetes: reconciling conflicting results. *Diabetes*. 2006;55 1:A1
24. Buse JB, Bigger JT, Byington RP. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99:21i–33i.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91
26. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486–1490
27. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease type 1. *Diabetologia* 2008; 51:365–371
28. Lachin JM, Genuth S, Nathan diabetes mellitus, Zinman B, Rutledge BN, DCCT/EDIC Research Group. Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial-Revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995 – 1001
29. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800-11.

30. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT. "Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group". *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19 (3): 753–61.
31. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW. (Aug 2000). "Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group". *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20 (8): 1998–2004
32. Texas Heart Institute Journal. 2009;36(5):369-505
33. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:954-60.
34. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual cause of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004; 291:1238-1246.
35. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444:860-7. Rocchini AP.
36. Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med.* 2002; 346:854-5.
37. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1093-100.
38. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366:1059-62.
39. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5:295-309.
40. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990; 10:497-511.
41. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006; 38:52-63.

42. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2007; 99:6B-14B.
43. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112:1796-808.
44. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:972-8.
45. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:961-7.
46. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221:286-9
47. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995; 270:26746-9.
48. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1434-9.
49. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96:939-945
50. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006; 3:35-42

51. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:795-7.
52. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 2005;149:33-45
53. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2784-91.
54. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001; 322:716-20.
55. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:92-103
56. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33:S502-5; discussion S528-509.
57. Dumont M, Mauriege P, Bergeron J, Despres JP, Prud'homme D. Effect of a six month gemfibrozil treatment and dietary recommendations on the metabolic risk profile of visceral obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25:1136-43.
58. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142:611-9.

59. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115:1111-9.
60. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 346:739-45.
61. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116:3015-25.
62. Lin Y, Lee H, Berg AH, Lisanti MP, Shapiro L, Scherer PE. The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J Biol Chem.* 2000; 275:24255-63.
63. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004; 40:845-59.
64. Sondergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet.* 1993; 9:193.
65. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 2002; 277:50230-6.
66. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science.* 2001; 294:1866-70.

67. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6:44-55.
68. Castrillo A, Joseph SB, Vaidya SA, Haberland M, Fogelman AM, Cheng G, et al. Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism. *Mol Cell*. 2003;12:805-16
69. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46:2347-55.
70. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32: Suppl 1:S13-S61.
71. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: Suppl 1:S62-S67.
72. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54
73. Prince, KT; Costacou, T; Orchard, TJ. Glycemia and cardiovascular risk in type 1 diabetes: reconciling conflicting results. *Diabetes*. 2006;55 1:A1
74. Schroter W. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1980; 134:95-8.
75. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976; 57:1652-9.

76. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. Clin Biochem Rev 2007; 28:163-68.
77. John WG. Haemoglobin A1c reference method. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66:1-4.
78. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. Clin Chem 2001; 47:1985-92.
79. Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global Harmonization of Hemoglobin A1c. Clin Chem 2005; 51:681-3.
80. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. JCEM 2001; 86:5457-64.
81. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2002;25: 1135-41.
82. Obregón O, Castro J, Lares M. Evaluación y Comparación de la sensibilidad Insulinica por dos modelos matemáticos: Homeostasis Model Assessment (HOMA) y Quantitative Insulin-Sensitive Check Index (QUICKI). Revista de la Facultad de Medicina. 2004; 27: 54-57
83. Buccini G S, Wolfthal D.L. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretacion de los datos Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2008; 45 3-21

84. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30; 366(9491):1059-62.
85. Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Lee JH, Yim HW, Yoon KH, Lee WC, Son HY, Park YM. Factors Associated with Insulin Resistance in a Middle-Aged Non-Obese Rural Population: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) Study. *Epidemiology and Health* 2011; 33: e2011009
86. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996;275:1571-6
87. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.

ANEXOS

REGISTRO DE DATOS

HISTORIA CLINICA

Nombres _____ Apellidos _____

Edad _____ Sexo _____ telefono _____

Dirección _____

Telf. _____

Antecedentes personales: _____

Antecedentes familiares: _____

Hábitos Tabáquicos: SI _____ NO _____ Dieta SI _____ NO _____

Ejercicio: SI _____ NO _____ Alcohol SI _____ NO _____

Examen físico

Peso _____ Talla _____ IMC _____ C .C _____ TA _____

Examen Físico General _____

Paraclínicos:

Glicemia en ayunas: _____

Insulina basal: _____ HOMA-IR: _____

FORMULA Insulina basal $\mu\text{u/ml}$ X glucosa basal $\text{mg/dl}/405$

Hemoglobina Glicosilada: _____

Colesterol total: _____

HDL-c _____ LDL-c _____ VLDL _____ Triglicéridos _____

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA
VICEMINISTERIO DE SERVICIOS
SERVICIO DE SANIDAD DE LA FUERZA ARMADA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR “DR. CARLOS ARVELO”
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y EN ENFERMEDADES METABOLICAS

Consentimiento Escrito de Aceptación de Protocolo de Estudio

TITULO: Hemoglobina Glicosilada como factor de riesgo cardiovascular y su relación con resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad isquémica coronaria

Investigadores responsables: Dra. Sara Brito

Dr. Juan Guillermo Restrepo

Teléfono: 02124061283

INTRODUCCION

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Existen ciertos factores que desempeñan un papel importante en las probabilidades de que una persona padezca de una enfermedad cardiovascular. Se les denomina «factores de riesgo». Múltiples factores de riesgo aumentan sustancialmente el riesgo global para desarrollar un infarto o accidente cerebrovascular. Entre estos factores la diabetes o hiperglucemia es uno de lo más importantes.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Caracterización y comparación de los valores de Hemoglobina Glicosilada y Resistencia a la Insulina como Factores de Riesgo Cardiovascular en pacientes con Enfermedad Isquémica Coronaria

PROCEDIMIENTO A SEGUIR

Previo consentimiento del sujeto en estudio se le realizara una historia clínica. Se tomara una muestra de sangre periférica de vena antecubital, 10cc de sangre luego de 14 horas de ayuno.

GARANTIA DE CONFIDENCIALIDAD

Solo el investigador y sus asociados, tendrán acceso a los datos confidenciales que identifican al sujeto en estudio por su nombre. Su identificación no aparece en ningún informe, ni publicación y sus resultados solo serán usados para fines científicos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, C.I. _____ venezolano,

Mayor de edad y de este domicilio, hago contar que deseo participar de forma libre y voluntaria en la realización del trabajo Especial de Grado titulado: _____ Comprendiendo la naturaleza de este estudio. Igualmente aseguro que se me ha informado de los basamentos de la Investigación.

Fecha: _____

Firma: _____

Yo (investigador), _____, declaro que explico los procedimientos, objetivos y riesgos del presente estudio; otorgue al paciente tiempo suficiente para decidir su participación y aclare las dudas que surgieron.

Testigo:

Nombre: _____

C.I. _____

Testigo:

Nombre: _____

C.I. _____

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

No modificables Edad

Sexo

Edad: Numero de años contados a partir de la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio

Sexo: Fenotipo masculino o femenino, sujetos con caracteres sexuales masculinos o femeninos.

Modificables Peso

Talla

Índice de masa corporal

Circunferencia de Cintura

Tensión Arterial

Peso/talla: Registro de peso y talla

Índice de masa corporal: Determinado por la relación Peso/Talla^2

Los pacientes se evaluarán por los siguientes parámetros para índice de masa corporal de acuerdo a estándares internacionales:

Índice de masa corporal (IMC)

Peso inferior al normal	Menos de 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Peso superior al normal	25,0 – 29,9
Obesidad	Más de 30,0

Circunferencia de Cintura: Medida con cinta métrica inextensible de 2 metros de largo, de 0,5 centímetros de ancho, se medirá en expiración profunda el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, el resultado se obtendrá en centímetros.

Valores normales de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF)

≤ 94 cm en hombres

≤ 88 cm en mujeres

Tensión arterial

Se tomaran como normales los valores reportados por la Asociación Norteamericana del Corazón en el Séptimo Reporte del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC7, por sus siglas en inglés),

Categoría	Sistólica		Diastólica
Normal	< 120	y	< 80
Pre hipertensión	120-139	o	80-89

VARIABLES DEPENDIENTES

Hemoglobina Glicosilada:

Se evaluarán los parámetros de hemoglobina glicosilada, clasificándola por categorías:

< 5,0 %

5 a < 5,5%

5,5 a < 6,0%

6,0 a < 6,5%

Glicemia e insulina basal: Determinación de estos parámetros en sangre periférica, tomando como valor normal de referencia para la glicemia basal 70-99 mg/dl (Otros valores: glicemia en ayunas alterada 100 – 125 mg/dl y diabetes $\geq$ 126 mg/dl). Se tomo como valor normal de Insulina basal hasta 12 μ U/ml.

Resistencia a la insulina (HOMA IR): Para la estimación de la sensibilidad a la insulina por el Homeostasis Model Assessment se empleara la siguiente formula.

HOMA –IR: $\text{Insulina Basal (mU/mL)} \times \text{glucosa basal mmol/L} / 22.5$:

Resistencia a la insulina mayor o igual a 2,5 (valor escogido por estandarización en población normal en nuestro propio Laboratorio). ⁽⁸²⁾

Colesterol total: Colesterol total en sangre, los promedios obtenidos son comparados con los promedios nacionales y clasificados por categoría de riesgo, según Consenso Nacional de Lípidos, valor normal de referencia < 180 mg/dl

Colesterol HDL: HDL-C en sangre periférica, valor normal utilizando los referidos por el Consenso Nacional de Lípidos. Hombres >40 mg/dl, Mujeres >50 mg/dl

Colesterol LDL: LDL-C en sangre periférica, tomando como valor de referencia normal menor 110mg/dl.

Triglicéridos: medidos en sangre periférica, tomando como valor normal menor de 150 mg/dl.

TABLA N.1 Características clínicas y demográficas de los sujetos en estudio

VARIABLES	CARDIOPATAS (n= 40)	CONTROLES (n= 40)	SIGNIFICACION ESTADISTICA
EDAD (en años)	60,125 ±9,61	49,725±9,34	p <0,001
SEXO	24 (60 %) MASC.	16(40%) MASC.	p <0,001
	16 (40%) FEME.	24(60%) FEME.	
IMC (Kg /m ²)	20,16±4,15	28,57±5,41	No significativo
CIRCUNFERENCIA DE CINTURA (cm)	99,78±11,63	98,85±12,62	No significativo
HIPERTENSION (%)	35 SI (87,5%) 5 NO (12,5%)	15 SI (37,5%) 25 NO (62,5%)	p <0,001
COLESTEROL TOTAL (mg /dl)	155,6±45.50	202,17±42,24	p < 0,001
LDL-C (mg/dl)	88±33	120±31	p < 0,001
HDL-C (mg/dl)	36,3±8,67	46,9±14.5	p <0,002
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	168,22±92,18	155.83±78,29	No significativo
ACIDO URICO (mg/dl)	6,60±2.46	5,44±1,85	No Significativo
CREATININA (mg/dl)	0,95±0,20	0,83±0,18	No Significativo
SINDROME METABOLICO	32 SI (80%) 8 NO (20%)	22 SI (55%) 18 NO (45%)	p <0,001
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES	18 SI (40%) 22 NO (55%)	22 SI (55%) 18 NO (40%)	p < 0,001

TABLA N. 2 Valores de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), Glicemia e Insulina Basal, y HOMA-IR en sujetos cardiopatas y controles

VARIABLES	CARDIOPATAS (n=40)	CONTROLES (n=40)	SIGNIFICACION ESTADISTICA
HEMOGLOBINA GLICOSILADA (A1C) %	5,11±0,72	4,26±0,63	p <0,001
GLICEMIA EN AYUNAS (mg/dl)	96,225±11,27	90,775±9,50	p < 0,02
INSULINA BASAL (mU/ml)	15,02±7,55	12,83±5,74	No Significativo
HOMA-IR	3,59±1,88	2,81±1,16	p < 0,05

Tabla N.3 Correlación Índice de Masa Corporal (IMC) con glicemia basal, insulina basal e Índice de Resistencia a la Insulina en pacientes cardiópatas

		Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg/m ²) Experimental	Glicemia (mg/dl) Experimental	Insulina (mU/ml) Experimental	HOMA IR Experimental
Índice de Masa Corporal "IMC" Experimental (kg/m ²)	Pearson	1	-,093	,313*	,263
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)		,566	,049	,100
	N	40	40	40	40
Glicemia Experimental (mg/dl)	Pearson	-,093	1	,130	,332*
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,566		,423	,037
	N	40	40	40	40
Insulina Experimental (mU/ml)	Pearson	,313*	,130	1	,973**
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,049	,423		,000
	N	40	40	40	40
HOMA IR Experimental	Pearson	,263	,332*	,973**	1
	Correlation				
	Sig. (2-tailed)	,100	,037	,000	
	N	40	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

Tabla N.4 Correlación Índice de Masa Corporal (IMC) con glicemia basal, insulina basal e Índice de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) en controles

		Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg/m2) Control	Glicemia (mg/dl) Control	Insulina (mU/ml) Control	HOMA IR Control
Índice de Masa Corporal "IMC" Control ()	Pearson Correlation	1	-,276	,603**	,596**
	Sig. (2-tailed)		,085	,000	,000
	N	40	40	40	40
Glicemia Control ()	Pearson Correlation	-,276	1	-,484**	-,271
	Sig. (2-tailed)	,085		,002	,091
	N	40	40	40	40
Insulina Control ()	Pearson Correlation	,603**	-,484**	1	,967**
	Sig. (2-tailed)	,000	,002		,000
	N	40	40	40	40
HOMA IR Control ()	Pearson Correlation	,596**	-,271	,967**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,091	,000	
	N	40	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

Tabla N.5 Correlación de Circunferencia de Cintura (CC) con glicemia basal, insulina basal e Índice de Resistencia a la Insulina en pacientes cardiopatas

		Circunferencia de Cintura (CC) (cm) Experimental	Glicemia (mg/dl) Experimental	Insulina (mU/ml) Experimental	HOMA IR Experimental
Circunferencia de Cintura "CC" Experimental ()	Pearson Correlation	1	,034	,371*	,356*
	Sig. (2-tailed)		,836	,018	,024
	N	40	40	40	40
Glicemia Experimental ()	Pearson Correlation	,034	1	,130	,332*
	Sig. (2-tailed)	,836		,423	,037
	N	40	40	40	40
Insulina Experimental ()	Pearson Correlation	,371*	,130	1	,973**
	Sig. (2-tailed)	,018	,423		,000
	N	40	40	40	40
HOMA IR Experimental ()	Pearson Correlation	,356*	,332*	,973**	1
	Sig. (2-tailed)	,024	,037	,000	
	N	40	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

Tabla N.6 Correlación de Circunferencia de Cintura (CC) con glicemia basal, insulina basal e índice de Resistencia a la Insulina en controles

Correlations					
		Circunferencia de Cintura "CC" Control ()	Glicemia Control ()	Insulina Control ()	HOMA IR Control ()
Circunferencia de Cintura "CC" Control ()	Pearson Correlation	1	,048	,475**	,552**
	Sig. (2-tailed)		,766	,002	,000
	N	40	40	40	40
Glicemia Control ()	Pearson Correlation	,048	1	-,484**	-,271
	Sig. (2-tailed)	,766		,002	,091
	N	40	40	40	40
Insulina Control ()	Pearson Correlation	,475**	-,484**	1	,967**
	Sig. (2-tailed)	,002	,002		,000
	N	40	40	40	40
HOMA IR Control ()	Pearson Correlation	,552**	-,271	,967**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,091	,000	
	N	40	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabla N.7 Correlación Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) con glicemia basal, insulina basal e Índice de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) en pacientes cardiopatas

		Glicemia Experimental ()	Insulina Experimental ()	HOMA IR Experimental ()	Síndrome Metabólico Experimental ()	Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) Experimental
Glicemia Experimental ()	Pearson Correlation	1	,130	,332*	,218	,194
	Sig. (2-tailed)		,423	,037	,177	,231
	Sum of Squares and Cross-products	4956,975	433,020	275,073	38,800	61,343
	Covariance	127,102	11,103	7,053	,995	1,573
	N	40	40	40	40	40
Insulina Experimental ()	Pearson Correlation	,130	1	,973**	,078	,302
	Sig. (2-tailed)	,423		,000	,631	,058
	Sum of Squares and Cross-products	433,020	2228,904	541,022	9,360	64,236
	Covariance	11,103	57,151	13,872	,240	1,647
	N	40	40	40	40	40
HOMA IR Experimental ()	Pearson Correlation	,332*	,973**	1	,103	,319*
	Sig. (2-tailed)	,037	,000		,526	,045
	Sum of Squares and Cross-products	275,073	541,022	138,720	3,080	16,897
	Covariance	7,053	13,872	3,557	,079	,433
	N	40	40	40	40	40
Hemoglobina Glicosilada "HbA1c" Experimental ()	Pearson Correlation	,194	,302	,319*	,188	1
	Sig. (2-tailed)	,231	,058	,045	,245	
	Sum of Squares and Cross-products	61,343	64,236	16,897	2,140	20,258
	Covariance	1,573	1,647	,433	,055	,519
	N	40	40	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) . **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

Tabla N.8 Correlación Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) con glicemia basal, insulina basal e índice de Resistencia a la Insulina en controles

		Glicemia Control ()	Insulina Control ()	HOMA IR Control ()	Síndrome Metabólico Control ()	HemoglobinaG licosilada "HBg" Control ()
Glicemia Control ()	Pearson	1	-,484**	-,271	,182	,357*
	Correlation					
	Sig. (2-tailed)		,002	,091	,261	,024
	Sum of Squares	3520,975	-1029,430	-116,983	33,950	84,307
	and Cross-products					
	Covariance	90,281	-26,396	-3,000	,871	2,162
	N	40	40	40	40	40
Insulina Control ()	Pearson	-,484**	1	,967**	,201	,071
	Correlation					
	Sig. (2-tailed)	,002		,000	,215	,665
	Sum of Squares	-1029,430	1286,344	252,301	22,640	10,079
	and Cross-products					
	Covariance	-26,396	32,983	6,469	,581	,258
	N	40	40	40	40	40
HOMA IR Control ()	Pearson	-,271	,967**	1	,265	,152
	Correlation					
	Sig. (2-tailed)	,091	,000		,098	,349
	Sum of Squares	-116,983	252,301	52,877	6,063	4,402
	and Cross-products					
	Covariance	-3,000	6,469	1,356	,155	,113
	N	40	40	40	40	40
Hemoglobina Glicosilada "HBg" Control ()	Pearson	,357*	,071	,152	,320*	1
	Correlation					
	Sig. (2-tailed)	,245	,665	,349	,044	
	Sum of Squares	84,307	10,079	4,402	4,015	15,868
	and Cross-products					
	Covariance	2,162	,258	,113	,103	,407
	N	40	40	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

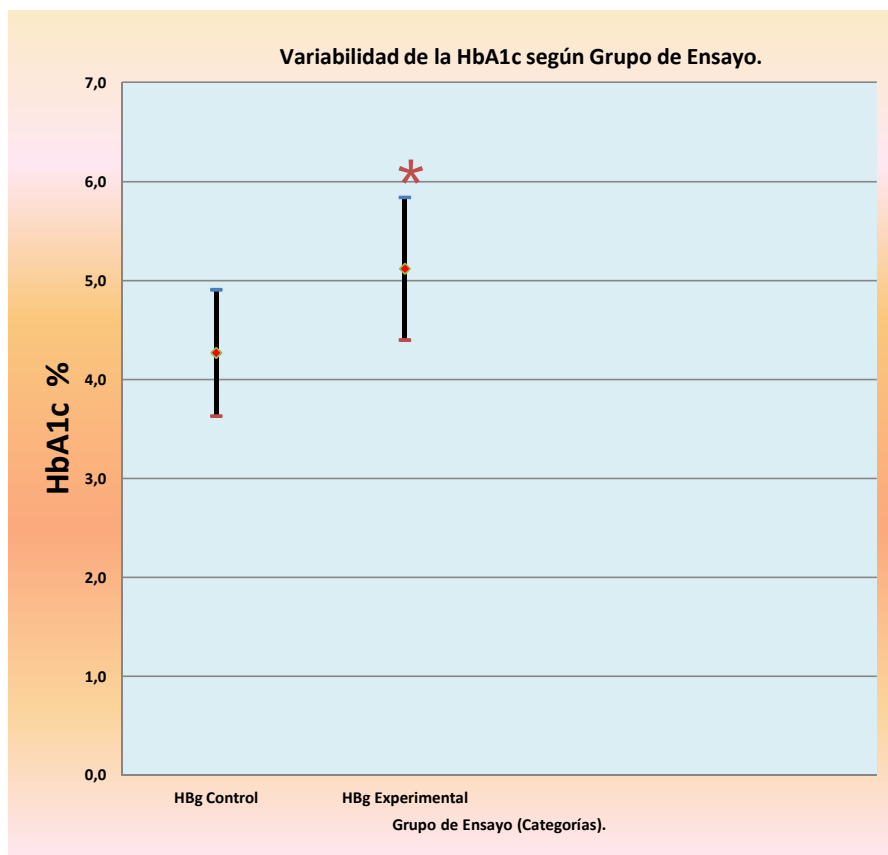
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabla N.9 Niveles de Hemoglobina Glicosilada en pacientes cardiopatas y sujetos controles

HbA1C (%).	% Cardiopatas	% Controles
< 5,0	40,00	85,00
5,0 - < 5,5	25,00	15,00
5,5 - < 6,0	22,50	0,00
6,0 - < 6,5	12,50	0,00
³ 6,5	0,00	0,00
TOTAL	100,00	100,00

GRÁFICOS

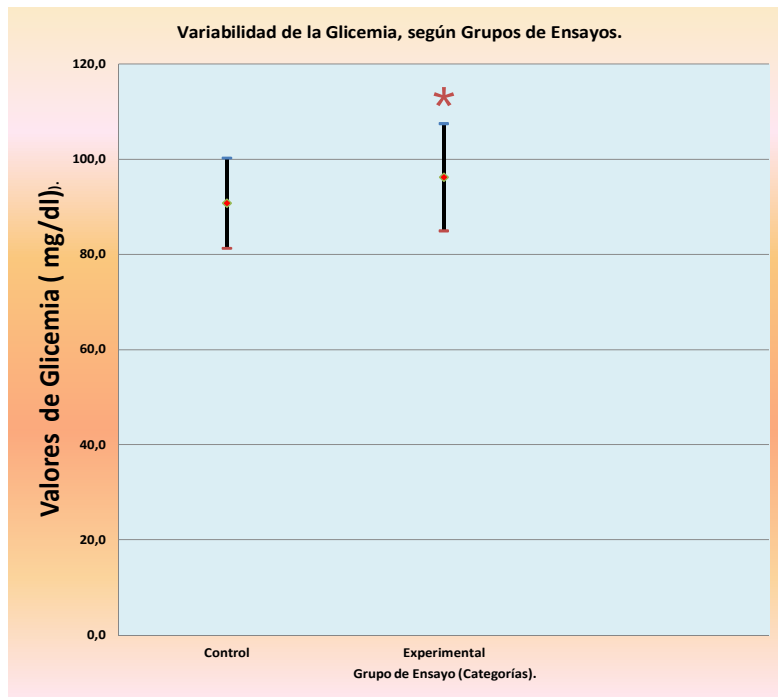
GRAFICO N° 1. Variabilidad de los valores de Hemoglobina Glicosilada -HbA1c- en sujetos cardíopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011



* Diferencia Significativa con $p \lll 0,001$

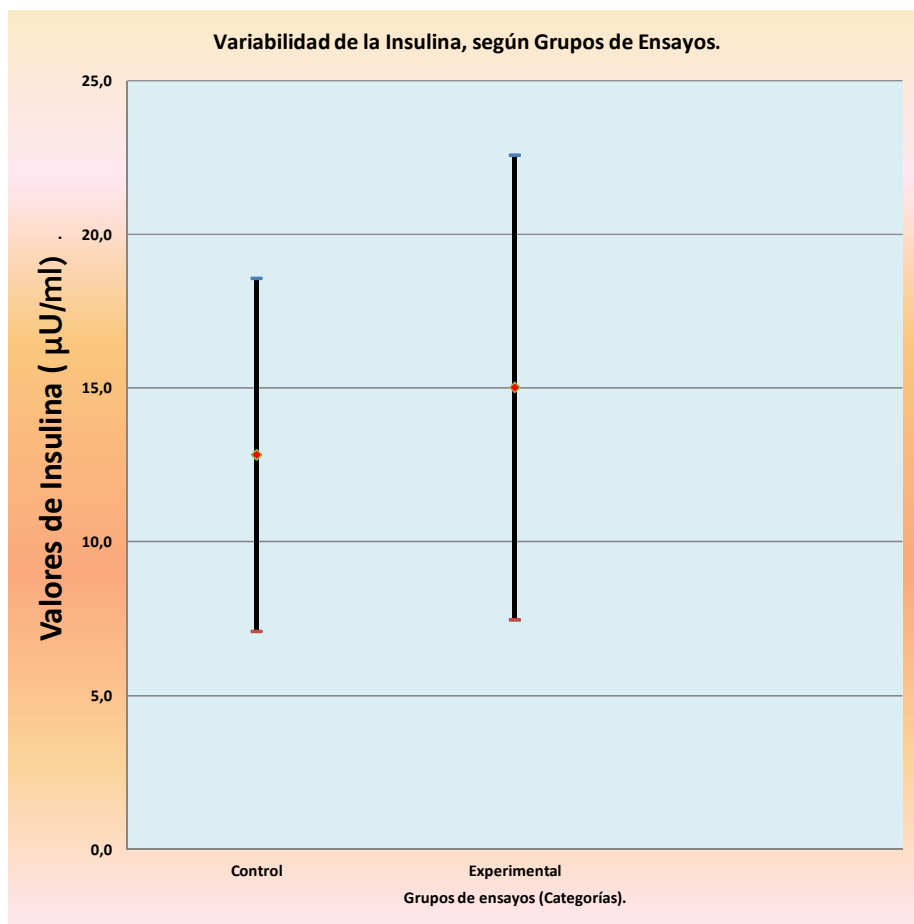
FUENTE: Diseño. Cálculos y Datos Propios

GRAFICO N° 2. Variabilidad de los valores de glicemia en sujetos cardiopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología .2011



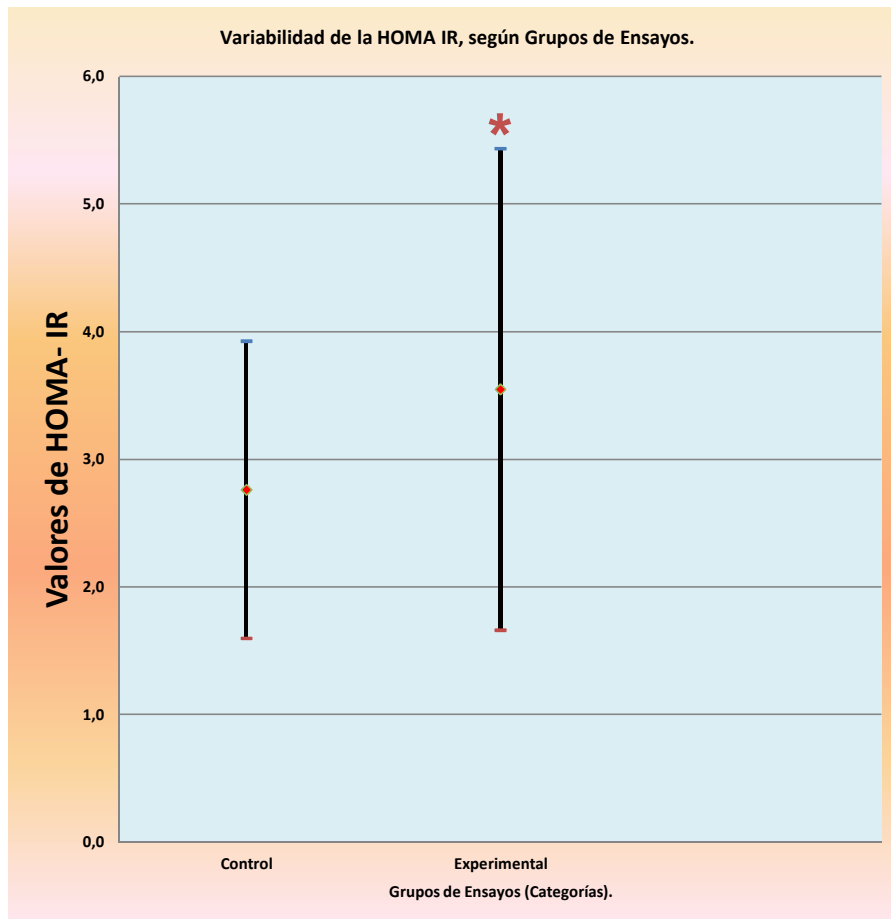
* Diferencia Significativo con $p < 0,02$
FUENTE: Diseño. Cálculos y Datos Propios

GRAFICO N° 3. Variabilidad de los valores de Insulina en sujetos cardíopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011



No Significativo

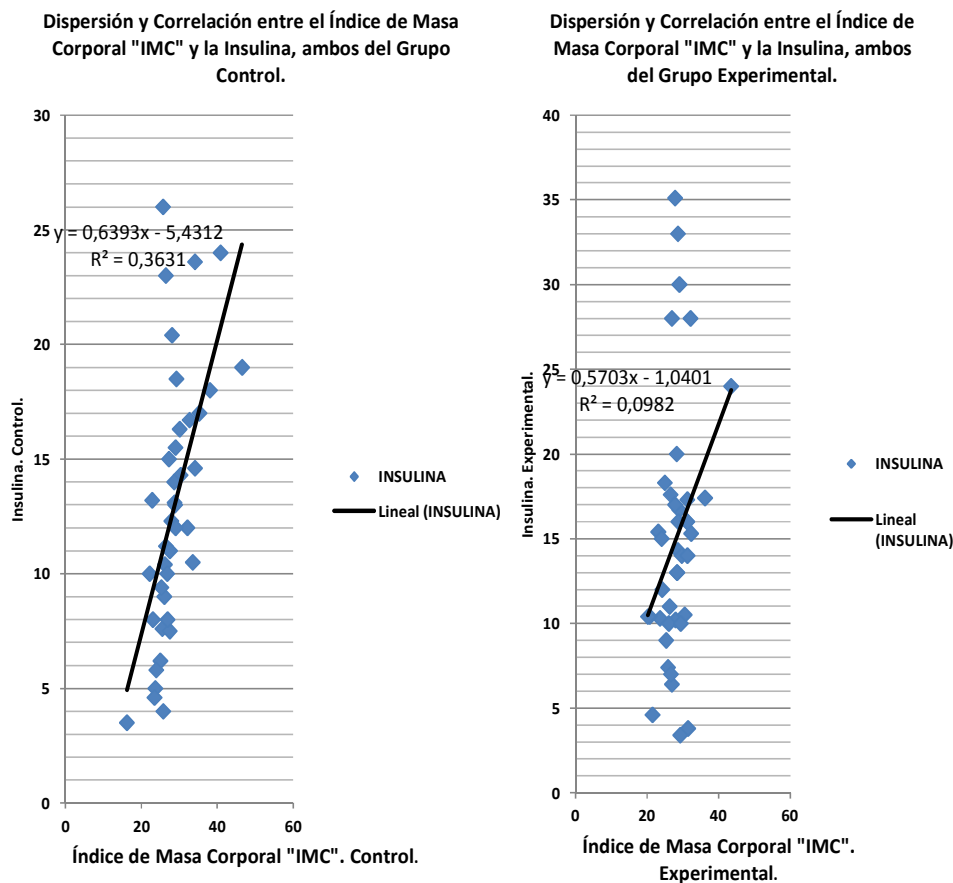
GRAFICO N° 4. Variabilidad de los valores de HOMA-IR en sujetos cardíopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo”. Departamento de Endocrinología 2011



* Diferencia Significativo con $p < 0,05$

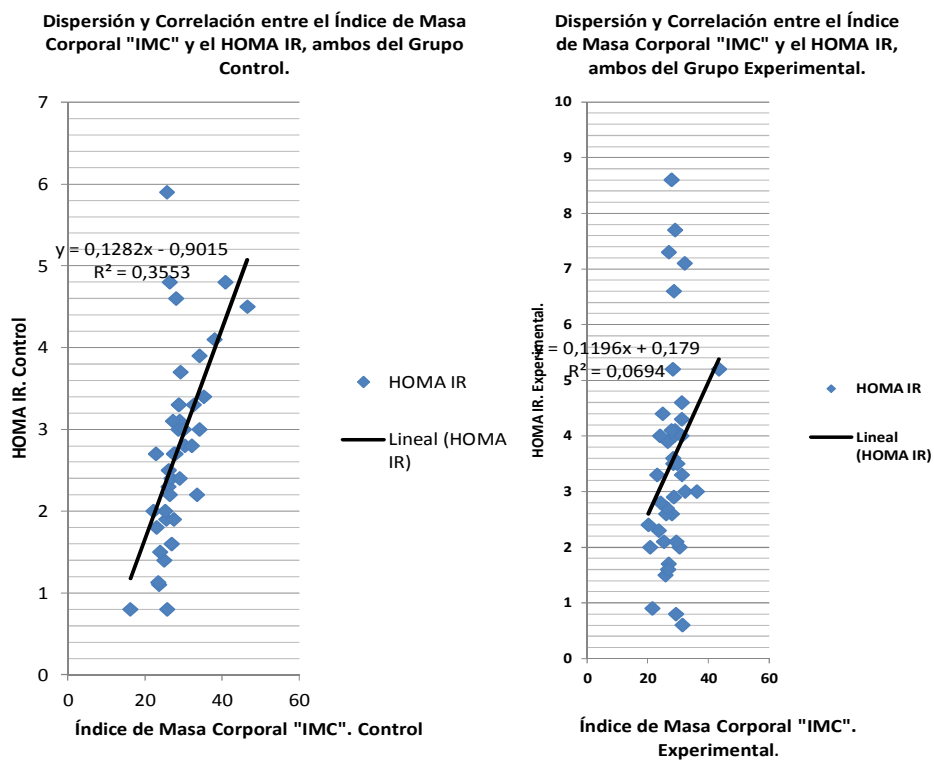
FUENTE: Diseño. Cálculos y Datos Propios

GRAFICO Nº 5. Dispersión y Correlación entre Índice de Masa Corporal (IMC) e Insulina basal en sujetos cardiópatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011



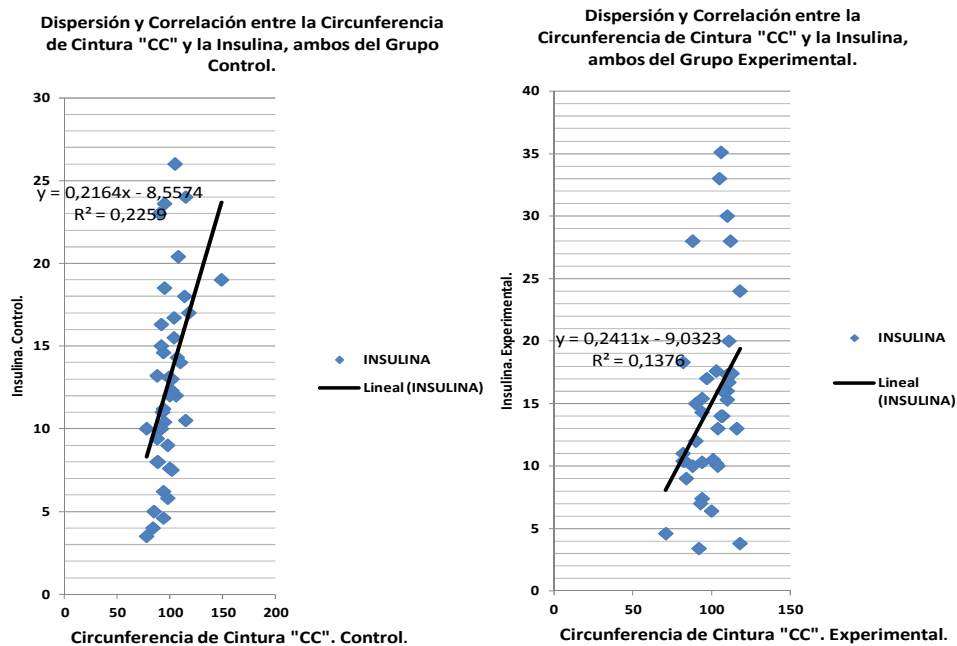
Correlación positiva en grupo control y no en el experimental

GRAFICO N° 6 Dispersión y Correlación entre Índice de Masa Corporal (IMC) y HOMA en sujetos cardiópatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011



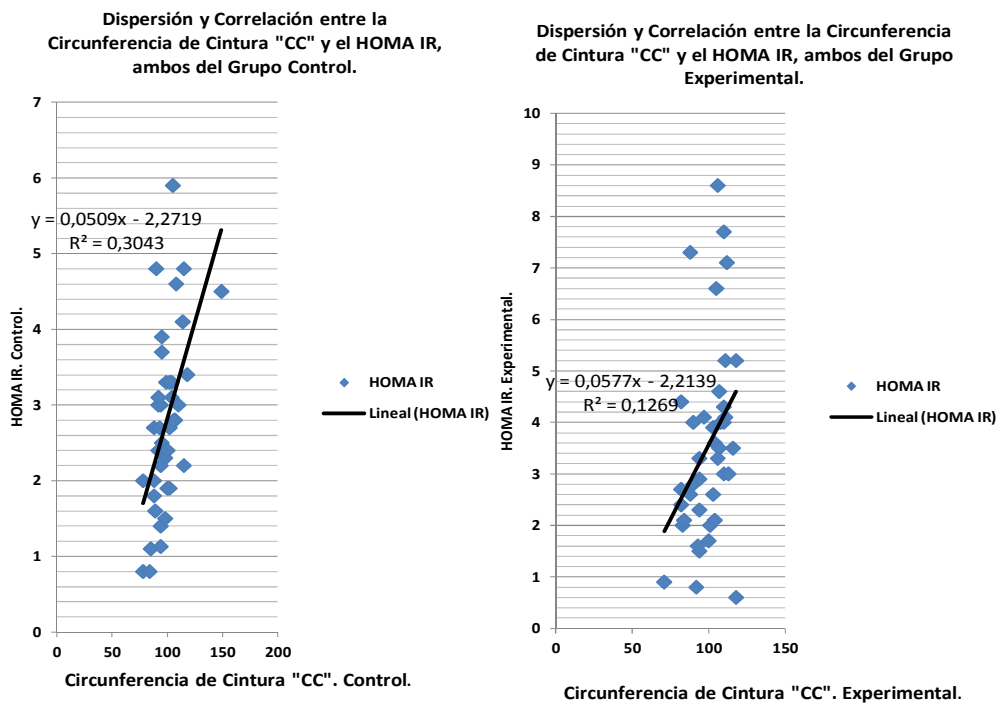
Correlación positiva en grupo control y no en el experimental

GRAFICO N° 7. Dispersión y Correlación entre Circunferencia de Cintura (CC) e Insulina basal en sujetos cardiopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011



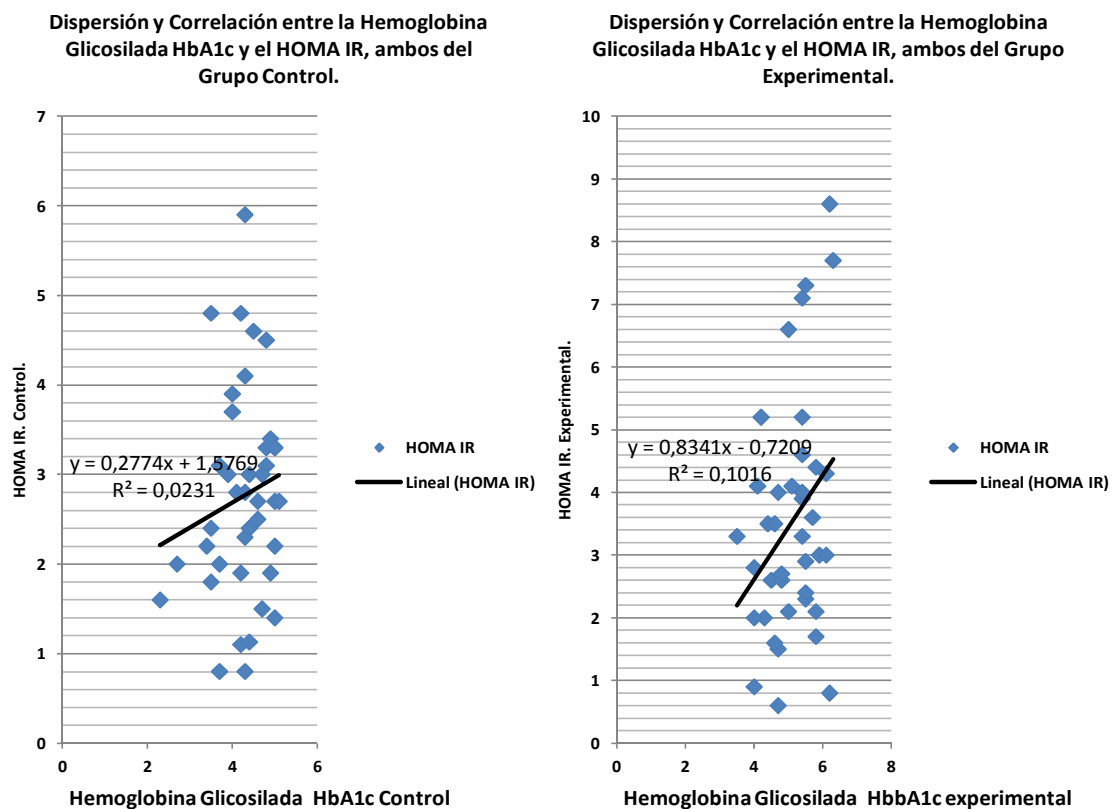
Presentaron correlación positiva en ambos grupos

GRAFICO N° 8 Dispersión y Correlación entre Circunferencia de Cintura (CC) y HOMA-IR en sujetos cardiopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo”. Departamento de Endocrinología 2011



Presentaron correlación positiva en ambos grupos

GRAFICO N° 9. Dispersión y Correlación entre HbA1c y HOMA-IR en sujetos cardíopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología . 2011



Correlación positiva en grupo experimental y no en el grupo control

GRAFICO N° 10 Variabilidad de Hemoglobina Glicosilada -HbA1c - en sujetos cardiopatas y controles. Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011

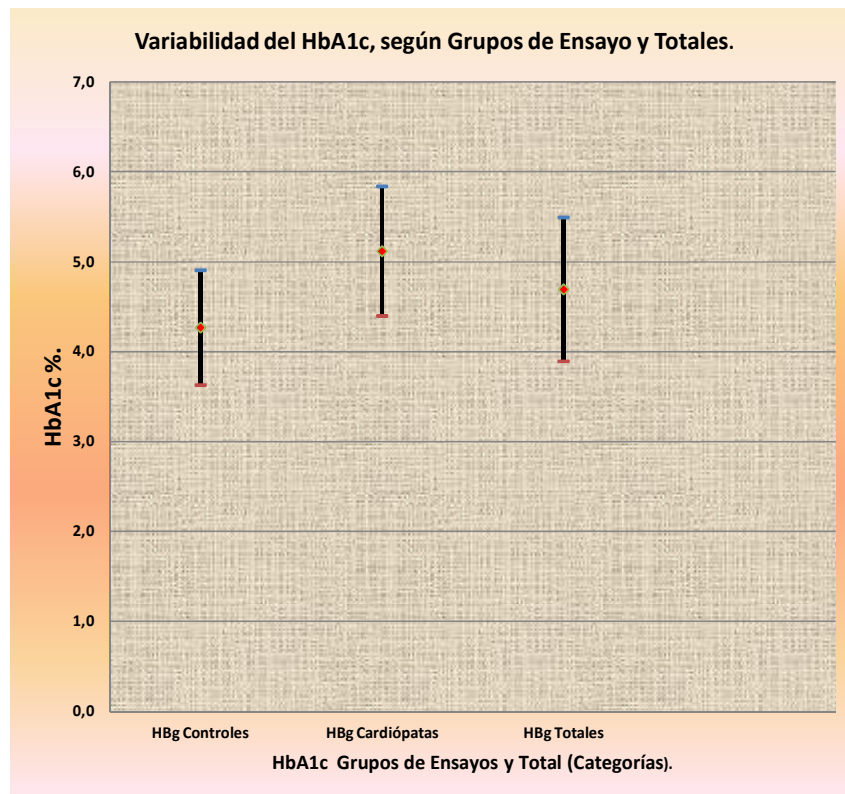


GRAFICO N° 11. Variabilidad porcentual de HbA1c en sujetos controles y cardiopatas .Caracas. Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". Departamento de Endocrinología 2011

