



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"

**DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES NO DIABÉTICOS Y SU
RELACION CON NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA.**

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

Carmen Dolores Sánchez Pichardo

Tutor: Sara Brito de González

Tutor: Mary Lares Amaiz

Caracas, junio 2015

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORA ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

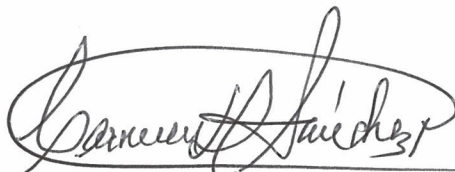
FECHA: 30 DE JUNIO 2015

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA,
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTAL DE VENEZUELA**

Yo, Carmen Dolores Sánchez Pichardo autor de la tesis Disfunción endotelial en pacientes no diabéticos y su relación con niveles de hemoglobina glicosilada, presentado para optar por el título de Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18,23 y 42 (Gaceta Oficial No 4.638 Extraordinaria, 01-10- 1993)

	<i>Si autorizo</i>
	<i>Autorizo después de 1 año</i>
	<i>No autorizo</i>
X	<i>Autorizo difundir solo algunas partes del trabajo</i>
Indique: Resumen	



Carmen Dolores Sánchez Pichardo

Sc- 6559065

e-mail: dra.carmensp@hotmail.com

En Caracas a los 30 días del mes de Junio de 2015.



Sara Brito.

Tutor



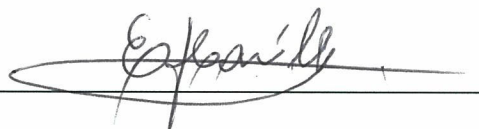
Mary Lares.

Tutor



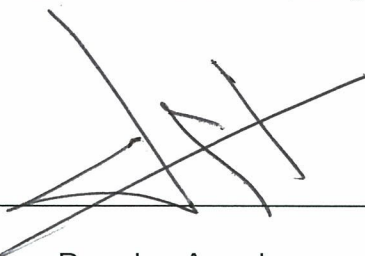
Sara Brito.

Director del curso de postgrado.



Eduardo Carillo.

Coordinador del curso de postgrado.



Douglas Angulo.

Asesor estadístico

INDICE DE CONTENIDO

	Págs.
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3-29
MÉTODOS.....	30-34
RESULTADOS.....	35-36
DISCUSIÓN.....	37-43
REFERENCIAS.....	44-49
ANEXOS.....	50-63

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES NO DIABÉTICOS Y SU RELACION CON NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA.

Carmen Dolores Sánchez Pichardo, C.I. 655 9065. Sexo: Femenino, E-mail: dra.carmensp@hotmail.com. Telf. 0424-1155717. **Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo**, Caracas.
Tutor: Sara Brito, C.I.: 4.557.468. Sexo: Femenino, E-mail: sarafindel@hotmail.com. Telf. 0416-7155519. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.
Mary Lares Amaiz, C.I. 8.842.814 Sexo: Femenino E-mail: marylares@hotmail.com. Telf. 04166203588. Biólogo con Maestría y Doctorado en Biología y Coordinador de investigación del Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

RESUMEN.

El endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de enfermedad cardiovascular. Su función es la primera que se altera en respuesta a los factores de riesgo y tomando en cuenta que la diabetes viene evolucionando en sus alteraciones fisiopatológicas mucho antes de que sea posible realizar el diagnóstico, es interesante evaluar su alteración temprana en esta patología. **Objetivo:** Determinar la relación entre disfunción endotelial y niveles de HbA1c en pacientes no diabéticos. **Métodos:** estudio descriptivo analítico y transversal en una muestra de 29 sujetos no diabéticos, de uno u otro sexo comprendidos entre los 18 y 60 años que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", se midieron niveles de óxido nítrico en sangre, HbA1c, perfil lipídico, glucemia basal, insulina basal, PCRus, ácido úrico y se calculó HOMA IR **Resultados:** Se encontró una relación inversamente proporcional entre los valores de HbA1c y óxido nítrico con una $p < 0,002$, mientras que la HbA1C se relacionó positivamente con los valores de colesterol total y LDL-C, Con una $p < 0,047$ y $p < 0,007$ respectivamente, también hubo una relación significativa en HbA1C y glucemia con una $p < 0,003$. **Conclusiones:** se encontraron datos a favor de disfunción endotelial en etapa incipiente, expresada por una disminución en los niveles de óxido nítrico en relación al aumento de los niveles de HbA1c, y cambios en el perfil lipídico de tipo ateromatoso, no se encontró en estos sujetos evidencia de aterosclerosis subclínica, ya que el grosor de íntima media carotídeo se encontraba normal.

PALABRAS CLAVES: Disfunción endotelial, hemoglobina glicosilada, enfermedad cardiovascular.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITHOUT DIABETES AND ITS RELATIONSHIP WITH GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN LEVELS.

ABSTRACT

The endothelium is the first point of reference when it comes to cardiovascular disease. Its function is the first to be altered in response to the risk factors. Considering that diabetes has been evolving in their pathophysiological alterations before his diagnosis possible is interesting to evaluate its early alteration in this pathology. **Objective:** To determine the relationship between endothelial dysfunction and HbA1C levels in nondiabetic patients. **Methods:** An analytical and descriptive study was conducted in 29 non-diabetic subjects of both sexes, age groups between 18 and 60 years, who attended the consultation, "Dr Carlos Arvelo" endocrinology military hospital. Were measured in blood to nitric oxide levels, HbA1c, lipid profile, glucose, insulin, uric acid and Were determined HOMA IR. **Results:** Statistically significant and inversely proportional relationship between HbA1c and nitric oxide with a $p < 0.002$, was found HbA1c values also showed a positive relationship with the values of total cholesterol and LDL-C. With a $p < 0.047$ and $p < 0.007$ respectively, there was a significant relationship in HbA1c and blood glucose with $p < 0.003$. **Conclusions:** In patients studied data for endothelial dysfunction expressed by functional demonstrations given by a decrease in the levels of nitric oxide in relation to increased levels of HbA1c were found, not found in these morphological alterations and the carotid intima media thickness was normally these patients had risk factors for developing Diabetes Cardiovascular Disease and death.

KEY WORDS: Endothelial dysfunction, glycosylated hemoglobin, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en todo el mundo. 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. Como son bien sabido muchos factores de riesgo condicionan el primer evento asociado a esta patología, que es la disfunción endotelial. ⁽¹⁾

El endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de enfermedades cardiovasculares. Su función es la primera que se altera en respuesta a los factores de riesgo y esta alteración favorece la aparición de elementos que llevan al deterioro vascular y las primeras lesiones de aterosclerosis. La función endotelial se puede medir en la actualidad de manera no invasiva lo que permite identificar precozmente a los pacientes que tienen un riesgo incrementado de tener complicaciones cardiovasculares y asimismo evaluar el resultado de las medidas terapéuticas. ⁽¹⁾

Planteamiento y delimitación del problema

Desde la descripción por Furchgott de la necesidad de que el endotelio se encuentre funcionalmente indemne para que se produzca vasodilatación por acetilcolina, se han multiplicado los hallazgos sobre el papel que esta capa de la pared vascular ejerce en la modulación del flujo. A la vez que se han ido conociendo datos sobre el rol fisiológico que juega el endotelio, se han ido poniendo de manifiesto las alteraciones que este componente de la pared vascular sufre en diferentes enfermedades, entre las que se encuentra la diabetes o los estados previos a su aparición. ⁽²⁾

Tanto en modelos animales de enfermedad como en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, se ha demostrado de manera fehaciente la existencia de una disfunción endotelial. Frente a esta unanimidad, existen controversias sobre qué factores liberados por el endotelio pudieran participar; así como los mecanismos que ligán la enfermedad diabética con dicha disfunción. Aunque cada vez es mayor el acuerdo de que el factor endotelial involucrado es el óxido nítrico (ON) en dicha

disfunción, aun no se conocen bien los mecanismos que condicionan una pérdida de las respuestas mediadas por dicho factor endotelial. Tradicionalmente se ha implicado a los denominados AGEs (Advanced Glycosylation End Products), productos generados durante la glicosilación no-enzimática de proteínas, en la generación de las alteraciones de los mecanismos mediados por ON. Estas sustancias actuarían a través de procesos mediados por receptor o de manera directa. Sin embargo, existen datos que avalan la participación de otros productos generados en la glicosilación no-enzimáticos de proteínas (los llamados productos tempranos y aductos de Amadori) en el desencadenamiento de la disfunción endotelial.⁽²⁾

Uno de estos productos es la glicohemoglobina, tradicionalmente utilizada para evaluar el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes. De los datos experimentales de que se dispone cabe postular que la glicohemoglobina no es solo un marcador del grado de control metabólico, sino que puede participar en la génesis de la disfunción endotelial que precede al daño estructural frecuentemente observada en los pacientes diabéticos mal controlados.⁽²⁾

Lo que no están bien precisado es en qué nivel de hemoglobina glicosilada empieza la disfunción endotelial, tomando en cuenta que los cambios metabólicos, inflamación, oxidación y glicosilación empieza años antes de la aparición del diagnóstico de diabetes. Esto motiva la realización de este estudio que busca relacionar diferencias de niveles de hemoglobina glicosilada con marcadores de disfunción endotelial en pacientes no diabéticos; que acudieron a la consulta del departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar, en el periodo comprendido entre mayo y agosto de 2014. De manera que nos planteamos el siguiente problema. Se relaciona la disfunción endotelial en los pacientes no diabéticos con los niveles de hemoglobina glicosilada?

Justificación e importancia.

La glicohemoglobina, a concentraciones a las que circula libre en plasma, y cuando alcanza porcentajes de glicosilación en rango patológico, induce disminución de las relajaciones mediadas por ON en vasos de resistencia humana a través de la generación de radicales superóxido. Además, se ha encontrado que la disfunción endotelial asociada a la diabetes se observa en sujetos con mal control de la enfermedad (medido por niveles de HbA1c), y se corrige parcialmente con la coinfección de superóxido-dismutasa y revierte totalmente tras la mejoría del control metabólico (i.e., disminución del porcentaje de HbA1c), a pesar de seguir elevados los AGEs. Globalmente, todos estos datos apoyan la hipótesis de que la glicohemoglobina participa en la génesis de la disfunción endotelial asociada a la alteración de los mecanismos mediados por ON que se observa en la diabetes.⁽³⁾ Lo que no está bien precisado aún es ¿en qué niveles? de hemoglobina glicosilada empieza la disfunción endotelial, lo cual motivo a la realización de este estudio.

Antecedentes.

Varios estudios han sugerido que los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se asocian con la enfermedad cardiovascular (ECV) en los individuos no diabéticos. Sin embargo, no está claro si los niveles de HbA1c pueden servir como un simple marcador de selección para el riesgo de ECV en individuos no diabéticos.

En el 2009 HiJazi R. et al. establecieron la asociación entre los valores de HbA1c y glucemia en ayunas y el riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad coronaria (EV) enfermedad cerebro vascular (ECV) y muerte por cualquier causa. En un estudio prospectivo en 4 comunidades de EE.UU que incluyó adultos de 35 a 74 años seguidos en un promedio de 11 años. Concluyó que en la población de pacientes sin diabetes, los niveles elevados de HbA1c tienen una asociación directa con el riesgo de desarrollar ECV y muerte por cualquier causa.⁽⁴⁾

En el 2010 Elizabeth Selvin et al. Estudiaron la utilidad de la HbA1c como predictor del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en pacientes asintomáticos, en un estudio prospectivo poblacional en un seguimiento con una media de 14 años por

paciente, entre 1987 y 1989 se realizó un primer seguimiento (estudio ARIC) de 15792 adultos no diabéticos de mediana edad de 4 comunidades de EE.UU entre 1990 y 1992 a 14348 de los pacientes anteriores que no habían desarrollado Diabetes se les extrajo muestras de sangre que se utilizó posteriormente en este estudio para medir la HbA1C en 11092 adultos de raza blanca o negra no diabéticos.⁽⁵⁾ Los resultados en este estudio pone de manifiesto una alta correlación entre niveles de glucemia y de HbA1c ($r= 0,73$) siendo estos mayores en mujeres, personas de raza negra, con peor perfil lipídico, mayor índice de masa corporal y no consumidores de alcohol. Mayores niveles de hemoglobina glicosilada se asociaron con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica de una forma más o menos lineal. En este estudio la HbA1c se asoció con el riesgo de sufrir diabetes de forma similar a la glucemia en ayunas y de forma más sólida en caso de ECV y muerte por cualquier causa. Estos resultados respaldan el uso de HbA1c como test diagnóstico de la diabetes mellitus.⁽⁵⁾

En 2013 Ji H Shin et al. en un estudio retrospectivo de 2,879 adultos no diabéticos, aparentemente sanos en las edades entre 40 y 79 años, que se sometieron como voluntarios para controles de salud en el Centro de Promoción de la Salud en Corea de julio 2009 a julio 2011; cuyo objetivo fue evaluar la relación entre los niveles de HbA1c y el riesgo cardiovascular utilizando el score de Framingham (FRS) en adultos mayores no diabéticos. Estos sujetos fueron subdivididos en función de sus niveles de HbA1c en 4 grupos terciles dentro del rango de HbA1c normal y un grupo de sujetos con un aumento del riesgo para la diabetes (IRD) los resultados arrojaron que los niveles de HbA1c se correlacionan positivamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en adultos mayores no diabéticos.⁽⁶⁾

En el 2014 Manju. M et al. en un estudio de casos y controles realizado en el departamento de Bioquímica, Aarupadai Veedu Medical College en la india, donde se estudió la relación entre la hemoglobina glicosilada, el óxido nítrico en suero y la presión arterial media. Con 28 sujetos hipertensos diabéticos tipo2, 32 normotensos diabéticos y 51 controles (normotensos no diabéticos). En donde se observó una diferencia significativa en la distribución de los niveles de HbA1c, presión arterial

media (PAM) y ON ($P < 0,001$) entre los 3 grupos. En el análisis univariado, hubo una correlación positiva entre la elevación de HbA1c y elevación simultánea de la PAM y por otro lado una correlación negativa demostrando que al bajar ON subía PAM y al subir HbA1c descende el ON. Es importante señalar que en Venezuela aún no hay reportes de estudios que relacionen la disfunción endotelial en pacientes no diabéticos con niveles de HbA1c a pesar de que si existen estudios relacionados con disfunción endotelial en pacientes Diabéticos e Hipertensos.⁽⁷⁾

Marco Teórico.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte entre diabéticos, especialmente aquellos que sufren de diabetes tipo 2. La Asociación Americana del Corazón (AHA) calcula que el 65 % de los pacientes diabéticos mueren de algún tipo de enfermedad cardiovascular. 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 intolerancia a la glucosa, aun en ausencia de diabetes franca está asociada también con un incremento del riesgo de las complicaciones macrovasculares de la diabetes, especialmente con la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Se ha implicado el efecto tóxico de la hiperglucemia mantenida sobre la fisiología del endotelio; existen otros factores asociados como la alteraciones del metabolismo lipídico secundario a la resistencia a la insulina, la obesidad e hipertensión concomitantes y alteraciones moleculares aun no del todo bien definidas.⁽⁸⁾

Los diabéticos exhiben alta actividad de radicales libres, originando intermediarios químicos altamente reactivos y tóxicos. La protección contra el daño producido por estos, está dada por la acción del sistema antioxidante mediante las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y la (GPX), las cuales impiden oxidaciones biológicas. La diabetes mellitus es una condición metabólica de incidencia creciente, caracterizada por disfunción en la homeostasis de la glucosa, con hiperglucemia crónica por deficiencia absoluta o relativa. La enfermedad es progresiva y asociada con alto riesgo de desarrollar compromiso vascular.⁽⁸⁾

Se ha postulado que la hiperglucemia sostenida favorece la oxidación de la glucosa y la oxidación del óxido nítrico (uno de los principales vasodilatadores y antiagregante del organismo) lo cual causaría desbalance en los mecanismos de oxidación que conllevaría a hiperproducción de radicales libres de oxígeno, ocasionando disturbios en la mecánica metabólica de muchos tejidos, células endoteliales membranales, apoptosis de las células beta de los islotes de Langerhans que originan la insulina,

oxidación de las lipoproteínas de baja densidad e inactividad de vitaminas antioxidantes. Lo que favorece la generación de radicales libres y conlleva a fenómenos aterogénicos, HTA y macroangiopatía diabética. 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).⁽⁹⁾ Hay trabajos que prueban de que la Hb1Ac 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⁽⁹⁾

El endotelio y sus funciones.

El endotelio es una película diáfana, de una sola capa de células, que recubre la superficie luminal de los vasos sanguíneos. Tapiza todos los vasos del organismo y es la estructura más importante para la comunicación entre el flujo sanguíneo y la pared vascular. Han transcurrido casi 30 años desde que Lord Howard Florey afirmara, de un modo metafórico que “las células endoteliales son algo más que un celofán nucleado, hoy debemos pensar que el endotelio no es una simple capa o barrera interna, interpuesta entre el flujo sanguíneo y la pared vascular, sino como un verdadero órgano que sería la glándula endocrina más grande de nuestra economía, el cual cubre una superficie de 400 m², tienen un peso de 1500 g y contiene 1,2 billones de células. El endotelio es un órgano regulador, sensor, transductor, que además de sus funciones de barrera y transporte, afecta su entorno a través de una serie de mediadores biológicamente activos, que regulan el tono vascular, la interacción con células (plaquetas, monocitos y otros leucocitos), la coagulación y el crecimiento del músculo liso vascular (MLV). Este regulador adapta el flujo sanguíneo a las necesidades metabólicas locales. La función de la célula endotelial normal es crucial para la homeostasis del sistema vascular.⁽¹⁰⁾

Las principales funciones son:

- Barrera de permeabilidad selectiva. Interviene en mecanismos de fagocitosis y pinocitosis.
- Regula el tono vascular al producir factores de relajación (vasodilatadores) como el óxido nítrico, prostaciclina, factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y factores de contracción (vasoconstrictores) angiotensina II, endotelina 1, tromboxano A2, prostaglandina H2, en condiciones normales predomina la acción vasodilatadora. El óxido nítrico se libera de forma continua y es el responsable de mantener el tono vascular, evita la adhesión de células a la superficie endotelial (P- selectinas, E-selectinas, ICAM – 1, VCAM – 1) y la secreción de las moléculas quimiotácticas (MCP -1, IL8). El óxido nítrico es considerado la sustancia principal con acción vasodilatadora, el cual se sintetiza en la célula endotelial a partir de la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa constitutiva sobre el aminoácido L-Arginina. El óxido nítrico como potente vasodilatador y la angiotensina II como vasoconstrictor mantienen un dinámico equilibrio, del balance entre ambos productos depende en gran medida la salud cardiovascular.⁽¹⁰⁾
- Antiagregante y antitrombotica, en condiciones normales el endotelio es una superficie no trombogénica debido a que las células endoteliales se resisten a la adhesión y agregación plaquetaria, la continuidad y funcionalidad del endotelio son esenciales para esta función.
- Controla el crecimiento del músculo liso vascular secretando sustancias que inhiben la proliferación celular como la heparina, el heparansulfato, el óxido nítrico, el factor beta de crecimiento y transformación (TGF-B).
- Participa en el desarrollo y remodelado de los vasos sanguíneos (angiogénesis)
- Participa en la conversión de angiotensina I – II modulando la actividad vasomotora arterial mediante la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que la enzima de conversión, que regula el paso hacia la angiotensina II, se expresa en la célula endotelial. ⁽¹⁰⁾

El endotelio intacto es una de las condiciones más importantes para evitar la trombosis arterial, la aterosclerosis y la vasoconstricción que se presenta en los síndromes isquémicos agudos. Es probable que la mayoría de las enfermedades cardiovasculares refleje una disfunción endotelial.⁽¹⁰⁾

Disfunción Endotelial

El concepto de disfunción endotelial es uno de los más importantes desarrollados en los últimos 10 años dentro de la biología vascular y es un poderoso determinante de prácticamente todas las enfermedades cardiovasculares.

De forma general, se puede definir la disfunción endotelial (DE) como la serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o degradación de los factores que se sintetizan en el endotelio. En otra definición, se reconoce a la DE como la pérdida de la capacidad del endotelio, de modular las funciones fisiológicas del lecho vascular.⁽¹⁰⁾ Los mecanismos responsables de estas alteraciones pueden originarse tanto por cambios en los receptores, como de las señales intracelulares de transducción, o incluso por modificaciones en la respuesta de las células diana a los factores producidos por las células endoteliales. La DE no es homogénea en sus características ni en su distribución, estos aspectos varían en dependencia de la enfermedad que esté presente, así como del lecho vascular afectado.⁽¹⁰⁾

Entre los mecanismos inductores de daño vascular, y en consecuencia, de DE y las enfermedades que se asocian con su aparición, se encuentran: el estrés oxidativo, la hiperhomocisteinemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, el hiperinsulinismo y la diabetes mellitus (DM). Por su parte, la DE se ha detectado en prácticamente todas las enfermedades vasculares, y se presenta en estas en muchos de los casos, incluso, antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.⁽¹⁰⁾

La disfunción endotelial se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y de la arteriosclerosis. El endotelio, una mono capa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células residentes en

la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales (CE), mediante un programa de expresión génica y una síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulables, son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico), como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas, esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. Numerosas determinaciones bioquímicas realizadas en fluidos biológicos han sido propuestas como marcadores de bienestar de las células endoteliales o de disfunción endotelial en investigación clínica.⁽¹⁰⁾

Marcadores de disfunción endotelial

Además de los métodos invasivos y no invasivos de la evaluación de la función endotelial, hay un número de biomarcadores circulantes que pueden reflejar el grado de activación endotelial y disfunción. Teniendo en cuenta que la activación endotelial y disfunción se caracterizan por el cambio en el equilibrio de los factores vasomotores liberados por el endotelio, la medición de marcadores y mediadores de esta disfunción en circulación han demostrado proporcionar importantes conocimientos patológicos en la influencia del endotelio en la enfermedad aterosclerótica, aunque los niveles sistémicos de estos marcadores no representan necesariamente sus verdaderos efectos locales en la pared vascular.⁽¹¹⁾ Podemos medir citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión, reguladores de la trombosis, óxido nítrico (ON). Estos marcadores pueden ser útiles para evaluar la gravedad de la activación endotelial y pueden complementar otras pruebas fisiológicas de la medición de la función endotelial.⁽¹²⁾ Dimetilarginina asimétrica (ADMA), un antagonista competitivo derivado de la forma endógena de eNOS, también es cuantificable; niveles más altos están típicamente presentes en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la diabetes, y pueden contribuir a la disfunción endotelial. Mayores niveles de ADMA se han asociado con

una reducción de la biodisponibilidad de ON en estudios en animales y clínicos. Barreras logísticas y financieras actualmente se oponen a su uso en la práctica clínica habitual. Las citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión generados por la activación endotelial, que refleja los estímulos a la migración de leucocitos en el subendotelio, también puede ser medidos, la Molécula Vascular de Adhesión Celular 1, Molécula de Adhesión Intracelular 1, E-selectina y P-selectinas son ejemplos, E-selectina es más específica para la activación endotelial vascular. Los niveles circulantes de tales moléculas son típicamente asociados con resultados cardiovasculares adversos.; además, los microARN (miRNA), un grupo de pequeños RNAs no codificantes, están surgiendo como moléculas importantes en la disfunción endotelial en la diabetes y de hecho puede arrojar luz sobre estos procesos de enfermedades subyacentes.^(12,13)

Óxido Nítrico (Factor de relajación derivado del endotelio).

El principal mediador de la función endotelial normal es el óxido nítrico (ON), conocido también como factor de relajación derivado del endotelio (EDRF). Descubierta en 1980 por Furchgott y Zawadzki, designada “Molécula del año” por la revista Science en 1992. Muchas sustancias endógenas median su efecto a través de la liberación de óxido nítrico (ON): bradicinina, histamina, serotonina, nucleótidos adenina, trombina. Otros factores que estimulan su liberación son la presión pulsátil, el estiramiento, el estrés de la pared y la hipoxia. Los estímulos pueden ser entonces mecánicos, metabólicos o mediados por receptores. El ON, además de ser un mediador de la vaso relajación, interviene en la inmunomodulación, la citotoxicidad y la neurotransmisión. Esta pequeña molécula, resulta de la unión de 1 a 1, de dos de los principales elementos de la atmósfera: el N y el O. Se forma a partir de la L-arginina por una acción catalizada por la óxido nítrico sintetasa (NOS), que es calmodulina sensible, esta es la enzima endotelial o constitutiva (eNOS); los genes que la codifican se ubican en el cromosoma 6. Existen otras dos NOS: neuronal (nNOS), codificada en el cromosoma 12 y, la inducible (iNOS) codificada en el

cromosoma 7. El ON se libera en forma continua y es el responsable de mantener el tono vascular con predominio de vasodilatación, también previene la adhesión de plaquetas y leucocitos a la superficie endotelial. Cuando se determina in vitro, sea en estado de salud o de enfermedad, como indicador de la producción de ON se utilizan sus metabolitos oxidados estables nitrito y nitrato. Por otra parte y en la medida en que el óxido nítrico es la principal sustancia vasoactiva producida en el endotelio, que participa en casi todas las funciones constitutivas endoteliales, su cuantificación en la práctica clínica sería de gran utilidad; sin embargo, por tratarse de un gas inestable que tiene una vida media de apenas 4-5 segundos, y no se dispone de métodos para su cuantificación directa de uso clínico-cardiovascular. Por tanto se ha utilizado la determinación de sus metabolitos estables, nitritos y nitratos en plasma, como un índice de producción endógena de óxido nítrico. (12,13) Las técnicas más comunes para medir ON in vitro son la quimioluminiscencia, la resonancia paramagnética electrónica y la espectrofotometría de la metahemoglobina. (12)

Endotelina-1: sintetizada en el endotelio vascular y en las células de la musculatura lisa vascular es la sustancia vasoconstrictora más potente del organismo (10 veces superior a la angiotensina II) el riñón es más sensible a su acción que otros lechos vasculares. Su vida media es de 4-7 minutos, no se encuentra almacenada en la célula endotelial sino que es formada de novo a través de estímulos que actúan a nivel génico. Los estimulantes más importantes son: angiotensina II, catecolaminas, LDL oxidadas, trombina, hipoxia e isquemia. Moléculas adhesión celular: reflejan daño endotelial. Estas sustancias pertenecen a la denominada súper familia de inmunoglobulinas, que es la más abundante de las moléculas de superficie celular y representan el 50% de las glucoproteínas de la superficie del leucocito, su principal función es la de servir como moléculas de adhesión. Las más estudiadas son las moléculas de adhesión intercelular (ICAM de tipo 1,2,3) , la molécula de adhesión de la célula endotelial y de las plaquetas (PECAM-1) y las moléculas de adhesión a la célula vascular (VCAM -1) que favorecen el reclutamiento de leucocitos y moléculas proinflamatorias al endotelio disfuncional; además, la proteína

quimiotáctica de monocitos promueve el reclutamiento continuo de monocitos y macrófagos hacia el espacio subendotelial iniciando el proceso de aterosclerosis.⁽¹²⁾

Marcadores inflamatorios

Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCRus): sintetizada en el hígado como respuesta principalmente, a la IL-6. Diversos estudios han mostrado que es un predictor sensible de eventos cardiovasculares adversos, incluso en individuos sanos, quienes tienen, habitualmente, valores < 1 mg/dl. Condiciona disfunción endotelial mediada por inactivación de óxido nítrico, e inducción de otras citoquinas y moléculas de adhesión. Además, se ha postulado un efecto pro inflamatorio directo en las células endoteliales.

La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), un reactante de fase aguda sintetizada por el hígado, que habitualmente no se encuentra en el plasma, se deposita en los sitios en donde existe un proceso inflamatorio, como en la íntima de las arterias en sitios de aterogénesis; también puede ser sintetizada por los macrófagos, el factor de necrosis tumoral y las interleucina 1 y 6.

Dicha proteína desde hace varios años se ha utilizado como marcador de inflamación con procedimientos no muy sensibles que han sido útiles en detectar procesos inflamatorios sistémicos que detectan niveles > 10 mg/L. Actualmente, mediante un método ultrasensible, se pueden detectar niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) requeridos para la predicción del riesgo cardiovascular. Con dicho método, la American Heart Association (AHA) recomienda la siguiente interpretación: < 1.0 mg/L riesgo bajo; 1,1 a 3,0 mg/L riesgo moderado; y de 3,1 a 10,0 mg/L riesgo alto.⁽¹³⁾

Los resultados de la PCRus dentro de los rangos mencionados han demostrado sensibilidad y especificidad para detectar eventos vasculares, no solo en los vasos coronarios, también en la circulación periférica y en el cerebro.⁽¹³⁾ Su empleo en diferentes protocolos de investigación ha demostrado ser un marcador sensible y específico, que permite identificar precozmente individuos con riesgo cardiovascular. La PCRus es considerada como una proteína reactante de fase aguda que aumenta

su concentración en presencia de inflamación y su determinación se ha usado hasta ahora en forma predominantemente masiva como indicador de presencia de infección bacteriana o vírica y también para controlar los cambios en la inflamación asociados a muchas enfermedades inflamatorias y autoinmunes.^(13, 14)

La PCRus puede ser un indicador de enfermedad cardiovascular en la población “aparentemente sana”, basados en el rol que cumpliría ésta como marcador de disfunción endotelial (DE). Pearson, en su estudio asocia la disfunción endotelial a factores proinflamatorios (TNF α y PCR-us específicamente), en el cual un mayor deterioro de la capacidad funcional endotelial se describe en pacientes con niveles elevados de PCR-us respecto de los pacientes con niveles bajos.⁽¹⁵⁾ Ya existen diversas terapias preventivas destinadas a disminuir la concentración de PCR sérica, pues los datos evidencian que PCR-us sí está implicada en la disfunción precoz del endotelio vascular a diferencia de otros marcadores utilizados actualmente que solo reflejan daño en el endotelio cuando éste es prácticamente irreversible, lo que constituye la principal ventaja de su medición. De este modo las terapias ya no irían en dirección al tratamiento (post-evento) sino que apuntarían a la prevención.⁽¹⁵⁾

Interleuquina 6: es un biomarcador proinflamatorio, la cual induce la expresión de genes hepáticos que codifican proteínas de fase aguda encontradas en la circulación como: la proteína C reactiva (PCR) y la proteína sérica amiloide –A (SAA).⁽¹⁵⁾ La interleucina 6 (IL-6) es una citocina que estimula la producción de PCR en el hígado. La IL- 6 se produce y se libera al torrente sanguíneo por el tejido adiposo y se ha demostrado una fuerte correlación entre la concentración de PCR en suero y el contenido de IL-6 en el tejido adiposo en seres humanos. Es interesante que la liberación de citocinas proinflamatorias (como la IL 6) por el tejido adiposo pueda estar influida por la leptina.⁽¹⁵⁾

Marcadores protromboticos:

Fibrinógeno: es una glucoproteína soluble que se encuentra en el plasma, sintetizado principalmente en el hígado; es un precursor de la fibrina participando en procesos de inflamación, aterogénesis y trombogénesis. También es un reactante de fase

aguda. En la aterosclerosis cuando se liga a los receptores de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) de la célula endotelial, aumenta la producción de sustancias vasoactivas. Ejerce además, acción moduladora sobre la permeabilidad del endotelio a través de los productos de su degradación, los cuales cuando se acumulan en el espacio subendotelial, estimulan la migración de las células endoteliales, proliferación y migración de las células musculares lisas e inducen reclutamiento de monocitos por quimiotaxis; además, facilita la acumulación extracelular subendotelial de lipoproteína de baja densidad (LDL). En el proceso trombotico es el precursor del trombo de fibrina modulando su tamaño su estructura y su forma. Niveles elevados de fibrinógeno inducen la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y poco susceptibles a la fibrinólisis endógena. ⁽¹⁶⁾ Como proteína de fase aguda, niveles elevados de fibrinógeno sérico pueden indicar grados subclínicos de inflamación que son característicos de la aterosclerosis, los motivos no están del todo esclarecidos, pero posiblemente ocurre debido a estímulos diversos como LDL oxidadas, citosinas, radicales libres de oxígeno entre otros.⁽¹⁶⁾

Inhibidor del activador de plasminógeno tisular (PAI-1): es una glicoproteína que pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas serinicas. Es sintetizado por las células endoteliales, hepatocitos y plaquetas. Numerosas sustancias van a regular su síntesis a nivel endotelial: endotoxina, interleuquina 1, factor de necrosis tumoral, trombina y diversos factores de crecimiento aumentan dicha síntesis, mientras que la insulina seria él principal regulador de la síntesis de PAI-1 a nivel hepático.

Puede encontrarse bajo tres formas moleculares: latente activa y formando complejo con los activadores. El PAI-1 plaquetario está en forma latente, y el plasmático en forma activa; se asocia con una disminución de la actividad fibrinolítica y por ello mayor riesgo de trombosis. ⁽¹⁶⁾

Homocisteína: descrita por primera vez por Butz y Vigneaud en 1932, es un aminoácido sulfurado, no proteico que guarda relación estructural con la metionina y la cisteína. Se forma mediante la conversión de metionina a cisteína, esta vía metabólica requiere ácido fólico, vitamina B6 y B12. En 1969 McCully propuso por

primera vez que los niveles elevados de homocisteína en plasma se asocian con enfermedad vascular. La asociación entre niveles elevados de homocisteína y aterosclerosis fue observada en más de 20 estudios comparados con casos controles, además de una alta incidencia de aterosclerosis en etapas tempranas de la vida. Es una sustancia tóxica para el endotelio y es protrombótica, concentraciones superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$ pueden interferir en las acciones antitrombóticas y vasodilatadoras del óxido nítrico, y estimular la producción de colágeno.⁽¹⁷⁾

Evidencia experimental in vivo como in vitro señala que la homocisteína elevada:

- Inhibe la activación de la proteína C reactiva.
- Aumenta la actividad del factor XII, V y tisular.
- Disminuye la sobrevivencia plaquetaria y aumenta su adhesividad.
- Estimula la proliferación de las células musculares lisas e incrementa la peroxidación lipídica y altera la biodisponibilidad del óxido nítrico.⁽¹⁸⁾

Evaluación Metabólica.

Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos y que transporta el oxígeno desde los pulmones a todas las células del organismo. La glucosa de la sangre se une a esta proteína para formar la HbA1c. Cuanto más azúcar hay en la sangre, más HbA1c se forma; además, esta proteína permanece aumentada en la sangre durante 120 días, por lo que sus niveles representan un promedio del nivel de glucosa en los últimos 2 o 3 meses. Este marcador ayuda a valorar el tratamiento en pacientes diabéticos, que como múltiples estudios han confirmado es un importante factor de riesgo cardiovascular. También ayuda a diferenciar la hiperglucemia en los diabéticos de otras causas agudas como el estrés o un evento coronario. 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.⁽¹⁹⁾ 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 mejoras 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 métodos.⁽²⁰⁾

Peterson et al; 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. 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. El sistema BioRex 70 HPLC, establecido en el laboratorio central del DCCT, se eligió como el método patrón de referencia en el NGSP.⁽²⁰⁾

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). 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 %).⁽²¹⁾ 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 %.⁽²⁷⁾

Desde el 2009, la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) agregó el uso de la HbA1C a los criterios diagnósticos de la diabetes ya conocidos, confirmando la presencia de dicha patología resultados igual o mayores a 6,5 %. Esta inclusión fue motivada por la existencia de una buena correlación entre los niveles de HbA1C y la probabilidad de desarrollo de enfermedad microvascular. Vale destacar que una HbA1C con un punto de corte en 5,7 % es menos sensible, pero más específica y con mayor valor predictivo positivo para identificar pacientes en riesgo a desarrollar diabetes mellitus que una glucemia en ayunas con un punto de corte en 100 mg/dl. La HbA1c presenta como principales ventajas el tener una mayor reproductividad y el no necesitar que el paciente se encuentre en ayunas. Sin embargo tiene limitado valor en pacientes con anemia.⁽²²⁾

Dislipidemias.

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo de aterosclerosis coronaria en cuyo sustrato fisiopatológico probablemente subyace la oxidación de las LDL en el endotelio vascular. Las partículas densas de LDL oxidadas provocan disfunción endotelial, disminuyen la captación de L-arginina por las plaquetas y reducen la expresión de óxido nítrico-sintetasa, aumenta la expresión de moléculas de adhesión endotelial, agregación y adhesión plaquetaria, vasoconstricción, estimula la inflamación vascular y ruptura de placa a través del aumento de metaloproteinasas, llevando a una placa inestable. La hipercolesterolemia interferirá en la producción del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF) u óxido nítrico. En pacientes hipercolesterolemicos, la vasodilatación dependiente del endotelio se altera antes de

que se desarrollen las lesiones de la íntima. Las LDL oxidadas producen una alteración endotelial compleja: aceleran el quimiotactismo de los monocitos y la producción de células espumosas grasas, reducen la liberación de óxido nítrico, disminuyen la disponibilidad de L-arginina, disminuyen la actividad fibrinolítica y aumenta la secreción del inhibidor de activador del plasminógeno (PAI), lo que produce una alteración marcada de la relajación dependiente del endotelio y un estado protrombotico.⁽²⁸⁾ La hipertrigliceridemia aumenta la expresión de moléculas de adhesión solubles circulantes (SICAM-1, SVCAM-1 y E selectina). La Lp(a) aumenta la concentración de ICAM y disminuye el nivel de TGFB.⁽²³⁾

En pacientes hipercolesterolémicos, las LDL desacoplan la óxido nítrico sintetasa que produce además de ON, anión superóxido y otros radicales libres de oxígeno que inactivan al ON. El sistema de destoxificación vascular es la enzima antioxidante superoxidodismutasa (SOD) y sus niveles plasmáticos son críticos en la disponibilidad de ON y la modulación del tono vascular. La isoenzima SOD extracelular se halla en gran cantidad entre endotelio y musculo liso, unida a heparansulfato donde el anión superoxido inactiva al ON. Esta enzima se encontrará aumentada en jóvenes con los factores de riesgo para aterosclerosis, que causan disfunción endotelial y está puede estar presente mucho antes que las lesiones ateroscleróticas. La relación entre niveles de colesterol y mortalidad fue establecida desde el Framingham Heart Study, el cual mostró que los niveles de colesterol en personas menores de 50 años se correlacionaba directamente con una sobrevida de 30 años. El Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹⁰ mostró una fuerte relación entre niveles de colesterol y muertes por enfermedad coronaria: niveles de colesterol > 200 mg/dl constituye un factor de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria y aumenta la tasa de mortalidad. Esta evidencia exige realizar prevención primaria en aquellos pacientes sin evidencia de enfermedad coronaria con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollar futuros eventos cardiacos y prevención secundaria de eventos cardiacos mayores en pacientes con enfermedad establecida.⁽²³⁾

Insulina y Resistencia a la Insulina

La insulina ejerce un efecto vasodilatador, a través de liberación de ON del endotelio vascular que induce una relajación del músculo liso de las arteriolas y facilita el reclutamiento de capilares a nivel de músculo estriado para facilitar el suministro de glucosa y de la misma insulina a ese nivel, por otro lado, inhibe la formación de lesiones dependientes de la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular; pero también posee efectos deletéreos vasculares, estimulando la actividad de varios factores de crecimiento.⁽²⁴⁾ La insulina también estimula la actividad de la bomba de Na⁺ y K⁺ ATPasa en varios tejidos, el aumento de actividad de esta bomba produce relajación del músculo. Sin embargo, la insulina tiene también efectos presores entre otros, aumentando la actividad del sistema nervioso simpático facilitando la reabsorción tubular de sodio ya sea por un efecto directo sobre los túbulos renales, aunque aún es discutido el sitio exacto de acción en el nefrón, efecto que se mantiene independientemente de constatarse insulinoresistencia en el metabolismo hidrocarbonado. El efecto antinatriurético puede facilitarse a través de la acción endotelial del sistema de la enzima convertidora de la angiotensina y por liberación de endotelina.⁽²⁴⁾ Se ha descrito que la insulina estimula la formación de ON, mientras que los valores elevados de glucosa inhiben la formación de ON. En resumen, se podría considerar que una baja actividad basal de la NOS y una defectuosa inducción de NOS por la insulina contribuirían a la aceleración del proceso aterosclerótico, a una defectuosa vasodilatación dependiente de endotelio, y a la hipertensión en la diabetes tipo 2. La pared arterial consta de tres capas: la capa íntima, la capa media y la capa adventicia. La primera está formada por endotelio que posee la capacidad de liberar tanto sustancias vasodilatadoras como vasoconstrictoras que modulan el tono del músculo liso de la capa media. Las principales sustancias vasodilatadoras son el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, mientras que las sustancias vasoconstrictoras son la endotelina, el tromboxano y la angiotensina.⁽²⁵⁾ La aterosclerosis se define como una acumulación de lípidos (sobre todo colesterol) y tejido fibroso en la capa íntima de los vasos. Afecta principalmente a la aorta y a sus ramas. La HTA ocasiona un estrés mecánico de la pared que lesiona el endotelio. En la DM existen varios mecanismos que facilitan la

aterosclerosis: la elevación de LDL Colesterol, la glicación de LDL que genera LDL modificadas y el aumento de la glucosa en el endotelio que disminuye la producción de ON y aumenta la de tromboxano.⁽²⁵⁾

La enfermedad ateroesclerótica es un grave problema de salud en los países desarrollados y su creciente prevalencia en las últimas décadas predice que será la principal causa de morbilidad en este nuevo siglo, pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral. La enfermedad ateroesclerótica es una enfermedad sistémica que puede evolucionar de manera asintomática por mucho tiempo, pero en su evolución puede presentar súbitas complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares con secuelas invalidantes e incluso la muerte. Es sabido que los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen como primer síntoma, en el 25 % de los casos, un episodio de muerte súbita. Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a diversos factores de riesgo : causales (edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo y diabetes); condicionales (incremento de triglicéridos, lipoproteína(a), homocisteína y factores de la coagulación como el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno PAI 1 ; y predisponentes (obesidad, inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura , sexo masculino , alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas. El gran número de factores de riesgo nuevos o emergentes hace difícil una completa evaluación de todos ellos.⁽²⁵⁾

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las mayores causas de morbilidad en este momento debido a un proceso acelerado de aterosclerosis y, su impacto está llegando a proporciones pandémicas. Cerca de un 80% de los casos de DMT2 presentan resistencia a la insulina y esta se asocia con la disfunción endotelial. La inflamación subclínica parece ser la causa de la disfunción endotelial en la resistencia a la insulina.^(24,25) Además se ha demostrado que, en el músculo esquelético, una actividad defectuosa de la enzima que sintetiza al ON (NOS) desempeña un importante papel en la resistencia a la insulina de la DMT2. En las

células endoteliales se ha descrito que la insulina estimula la formación de ON, mientras que los valores elevados de glucosa inhiben la formación de ON. En resumen se podría considerar que una baja actividad basal de la NOS y una defectuosa inducción de NOS por la insulina contribuiría a la aceleración del proceso aterosclerótico, una defectuosa vasodilatación dependiente de endotelio, y a la hipertensión en la DMT2. Hoy día es ampliamente conocido que la resistencia a la insulina es un importante integrante del síndrome metabólico (resistencia a la insulina, HTA, obesidad, hipertrigliceridemia, HDL bajo) ligado a enfermedad coronaria y aterosclerosis. La insulina tiene importantes acciones vasculares que llevan a vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo y aumento de disponibilidad de glucosa en el músculo esquelético, la mayoría de ellas dependientes del ON. Las interacciones entre insulina y endotelio intervienen muy activamente en la homeostasis cardiovascular. En este mismo orden de ideas, en las últimas décadas se han generado diversos estudios para demostrar que la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia podrían contribuir a la patogénesis de la HTA.^(24,25) El desarrollo de los ensayos bioquímicos para la determinación de insulina en plasma hizo posible analizar, a partir de entonces, en qué medida la insulinemia, por si misma o formando parte de índices que la utilizan en su cálculo, se correlaciona con las estimaciones de resistencia a la insulina por métodos más complejos, como el Clamp. Lógicamente a medida que aumenta la resistencia a la insulina la célula beta responde con un aumento compensador en la secreción de esta, y su determinación basal tiene una gran ventaja: su sencillez, dado que basta una extracción en ayunas. Este aspecto hace que haya sido el método más ampliamente utilizado para el estudio de la insulino resistencia en estudios epidemiológicos hasta la actualidad. Su correlación con índice más complejo es, en general buena, tanto con el Clamp, como el Minimal Model o el HOMA. El índice HOMA (homeostasis model assessment) propuesto por Matheus y et al en 1985, es el método más utilizado para diagnosticar resistencia a la insulina, se deriva de la interacción entre la función celular beta y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas. Otro método ampliamente difundido en la determinación de resistencia a la insulina es el índice QUICKI (Quantitative insulin check index) que se

basa en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. El estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia insulínica es la técnica del Clamp propuesta por DeFronzo et al en 1979. Se trata de una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica. Sin embargo, como permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula beta a la glucosa, es frecuentemente utilizado en investigación. ⁽²⁶⁾

Ácido Úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en humanos y uno de los marcadores biológicos de reconocido papel patogénico desde la antigüedad, producido mediante la acción enzimática de la xantina óxidorreductasa (XO) esta enzima se descubrió en la leche y, desde un principio, se pensó que podría participar activamente en la producción de especies reactivas del oxígeno (EROs). ⁽²⁷⁾ La principal acción enzimática de la XO es la conversión catalítica consecutiva de hipoxantina a xantina y luego de xantina a ácido úrico. Existe en dos formas que son convertibles entre sí, la xantina-oxidasa (XO) y la xantinodeshidrogenasa (XDH). La XO reduce oxígeno molecular, mientras que la XDH reduce tanto oxígeno como el NAD^+ teniendo una gran afinidad por el segundo sustrato. Además, la XDH es más abundante in vivo y puede ser convertida a XO en forma irreversible por una variedad de enzimas tales como tripsina, quimiotripsina y pancreatina. ^(28,29) El hígado y el intestino delgado son las mayores fuentes de XO, pero actualmente existe evidencia que tanto el corazón como el endotelio vascular expresan XO; de hecho, su actividad se ha podido determinar a nivel endotelial humano, denominándose XO extracelular o unida al endotelio (ecXO). ⁽²⁹⁾ El ácido úrico es generado por la oxidación de la xantina, principalmente en el hígado, intestino, riñón y aparentemente en el corazón por la xantina oxidasa y sus niveles séricos son controlados por su tasa de producción y de eliminación (mayormente por vía renal) y cifras por encima de 7 mg/dl en el hombre y de 6 mg/dl en la mujer tradicionalmente se han considerado como representativos de hiperuricemia. La posible asociación entre la

sobreproducción de ácido úrico, el daño miocárdico y la disfunción endotelial parece ser debido a la sobrerregulación de la actividad de XO, la cual es uno de los sistemas enzimáticos in vivo de mayor producción de EROs.^(29,30) Se han descrito varios mecanismos por la cual el ácido úrico podría ser deletéreo en la insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que el ácido úrico producido en células dañadas, como en el caso de células necróticas, produce daño celular mediado por el sistema inmune, aumento en la producción del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- α) estimulada por endotoxina, oxidación del colesterol LDL y la producción de citoquinas proinflamatorias.⁽³⁰⁾

La asociación entre el incremento del nivel de ácido úrico y la enfermedad cardiovascular ha sido motivo de observación e investigación por varias décadas. El valor de ácido úrico como factor independiente de riesgo metabólico para la predicción de la enfermedad cardiovascular en la población permanece como un tema de discusión; a su vez el incremento de la evidencia sugiere que entre los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida como la enfermedad arterial coronaria, HTA e insuficiencia cardíaca, el ácido úrico es un indicador de la sobrerregulación de la actividad de la xantina oxidasa, un poderoso sistema generador de especies de oxígeno reactivo en la fisiología humana.^(31,32) La acumulación de tales radicales contribuye a la disfunción endotelial, deterioro metabólico y funcional, activación inflamatoria y otros eventos de la fisiopatología cardiovascular.

En cuanto a su relación con el óxido nítrico (ON) se ha podido comprobar, en estudios in vitro en células del cordón umbilical, que inicialmente el ácido úrico disminuye la actividad de la eNOS y de la producción de ON a través de reducir la unión entre la eNOS y la calmodulina, lo cual conlleva a la disfunción endotelial. En cuanto a su comportamiento metabólico, el ácido úrico presenta las siguientes características: en el medio intravascular es uno de los principales mecanismos de protección contra los procesos oxidativos. Por el contrario, en el ambiente intracelular se transforma en oxidante al formar radicales en reacciones con otros oxidantes y estos radicales, al parecer, tienen como blanco predominante a los lípidos (partículas

de LDL y de la membrana) más que a otros componentes celulares. En el proceso de producción del ácido úrico, por cada molécula de este compuesto se libera una cantidad apreciable de ión superóxido (O_2^-) que contribuirá al estrés oxidativo. ⁽³²⁾

Evaluación anatómica de aterosclerosis subclínica.

Además de los marcadores de disfunción endotelial antes mencionados existen otros métodos para la evaluación anatómica de aterosclerosis subclínica como son la medición del grosor íntima media carotídea, índice tobillo brazo y calcificaciones arteriales. La medición del grosor íntima -media carotídeo en pacientes portadores de factores de riesgo aterosclerótico, el aumento del espesor de íntima media carotídeo y la presencia de placas de ateroma, constituyen marcadores preclínicos del desarrollo de aterosclerosis, donde la disfunción endotelial es la manifestación funcional, y los restantes como manifestaciones anatómicas se asocian significativamente en análisis multivariado, con la incidencia de complicaciones cardiovasculares, por lo que proveen información pronóstica.⁽³³⁾ La disfunción endotelial y el aumento del grosor mediointimal carotídeo son fenómenos tempranos en el desarrollo de la aterosclerosis, que pueden estudiarse de forma incruenta por ecocardiografía. Determinar marcadores de disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo ha adquirido una importancia en los últimos décadas, sobre todo en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis, pero que presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad entre otros. El grosor íntima-media carotídeo (GMI) oscila entre 0,7-1,1 mm dependiendo de la edad, aunque en general, valores mayores de 1 mm se consideran ya aumentados.⁽³⁴⁾ El GMI se incrementa cada año de vida en 0,01-0,02 mm. En el estudio Rotterdam se observó que un GMI mayor de 0,9 mm se asocia a aterosclerosis en los miembros inferiores, por lo que concluyeron que el GMI carotídeo es un predictor de aterosclerosis generalizada.⁽³⁵⁾ En un ambicioso estudio prospectivo entre la población joven de Iowa se evidencio que el GMI carotídeo se relacionó con la calcificación proximal de las arterias coronarias (medida mediante tomografía por emisión de positrones), así como con la presencia de factores de riesgo coronario, de forma que el GMI podría ser de utilidad en la

identificación de jóvenes con cambios ateroscleróticos tempranos⁽³⁵⁾ Los factores de riesgo, si bien importantes desde el punto de vista etiológico, no pueden ser considerados el método de evaluación para la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular en una población sana con individuos asintomáticos, razón por la cual es deseable contar con métodos no invasivos para identificar pacientes con riesgo de aterosclerosis subclínica. El curso de la enfermedad aterosclerótica podría ser mejor evaluado utilizando marcadores sucedáneos de la enfermedad que por los factores de riesgo. Estos marcadores proporcionarían mediciones reproducibles, no invasivas y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad.⁽³⁶⁾ El largo periodo de inducción de la aterosclerosis hace que este trastorno sea adecuado para el estudio de la enfermedad subclínica, ya que proporciona medidas del grosor de íntima-media (GMI) y determina la presencia de placas de ateromas. Las ventajas de la ecografía carotídea son: una técnica no invasiva, relativamente barata y que no implica irradiación; así pues, esta exploración puede realizarse de manera repetida sin que ello tenga efectos adversos para el sujeto.⁽³⁷⁾ Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivas) que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrales: 1) la medición del espesor íntima-media carotídeo (EIM) e identificación de placas ateromatosas. 2) la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial.⁽³⁷⁾ La dilatación mediada por flujo (FA) es la metodología actual no invasiva estándar de oro. Siguiendo el trabajo de Furchgott y Zawadzki Ludmer et al. Demostraron por primera vez en humanos que la acetilcolina administrada localmente causó vasoconstricción de las arterias coronarias ateroscleróticas y la vasodilatación en los vasos coronarios normales en sujetos sometidos a cateterismo cardíaco. Posteriormente un método no invasivo fue desarrollado para evaluar la función endotelial en las arterias de conducción de la circulación periférica. Este método utiliza un periodo de isquemia en antebrazo seguido por hiperemia reactiva para aumentar el flujo sanguíneo a través de la arteria braquial y el aumento de la tensión de cizallamiento local mediando la liberación de NO desde el endotelio causando la relajación del músculo liso y la dilatación de la arteria braquial, con

ultrasonido de alta resolución 2D y uso de Doppler de onda pulsada se pueden evaluar los cambios en el diámetro arterial y el flujo sanguíneo.^(38,39) Otra técnica no invasiva útil que está emergiendo para medir la función endotelial es la tonometría de amplitud de pulso (PAT), el mismo estímulo que la fiebre aftosa se utiliza y el sistema endoPAT emplea una sonda colocada en la punta del dedo para registrar los cambios en el volumen pulsátil arterial. Las mediciones se realizan al inicio del estudio y después de la hiperemia reactiva (RH) a fin de permitir un índice RH-PAT (razón) que se calcula.⁽⁴⁰⁾ La función endotelial se puede evaluar usando velocidad de la onda de pulso (VOP), este método mide la velocidad de tránsito de la forma de onda de pulso de presión arterial, a través de una arteria, proporcionando así información sobre la rigidez arterial y la función endotelial.⁽⁴¹⁾ Por otro lado están los métodos invasivos para la evaluación de la función endotelial que incluyen plestimografía de oclusión venosa y la angiografía coronaria cuantitativa con Doppler alambre de flujo para evaluar diámetro coronario.⁽⁴²⁾

Objetivo general

Determinar la disfunción endotelial en pacientes no diabéticos y su relación con los niveles de hemoglobina glicosilada.

Objetivos específicos

1. Determinar niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes no diabéticos.
2. Medir grosor de íntima media carotídea en pacientes no diabéticos.
3. Medir niveles de PCR y Óxido Nítrico y correlacionar con valores de HbA1c en pacientes no diabéticos.
4. Medir niveles de insulina, glucemia, ácido úrico y perfil lipídico y correlacionar con los valores de HbA1c en pacientes no diabéticos.

Aspectos éticos

El estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y la aprobación del Comité de Ética del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Se solicitó a los pacientes, que cumplieran con los criterios de inclusión, su consentimiento informado para la participación en el ensayo. Se les otorgó a los mismos la información necesaria, las características y objetivos del trabajo, así como el respeto de su privacidad.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

Es un trabajo descriptivo analítico y transversal; cuyo interés estaba centrado en la determinación de valores de hemoglobina glicosilada y su relación con disfunción endotelial en pacientes no diabéticos.

Población y Muestra

Población: La población estuvo conformada por sujetos adultos, no diabéticos, entre 18 y 60 años que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” durante el periodo comprendido entre mayo y agosto de 2014. La muestra quedó constituida por un total de 29 sujetos adultos de uno u otro sexo, que consultaron por una patología diferente a la diabetes

El muestreo usado fue de tipo intencional no probabilístico

Criterios de inclusión

- 1.- Sujetos adultos de uno u otro sexo
- 2.- Con edad comprendida entre 18 a 60 años
- 3.- Consentimiento escrito.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes diabéticos.
- 2.- Pacientes con enfermedades como: enfermedad renal crónica, expresada por una reducción de la tasa de filtración glomerular < 30 mL/min, enfermedad hepática grave, expresada por alteración de la función hepática, patologías neoplásicas.
- 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(anexo 1); se procedió a realizar historia clínica según formato preestablecido, que incluyó interrogatorio, sobre patologías previas y concomitantes, examen físico completo que incluyó medidas antropométricas, (peso, talla, circunferencia de cintura e índice de masa corporal), toma de tensión arterial y se practicaron exámenes paraclínicos. (Anexo 2)

Medidas Antropométricas

Índice de masa corporal: determinado por la relación peso kg/talla m^2 .

Los pacientes se clasificaron según los siguientes parámetros para índice de masa corporal de acuerdo a estándares internacionales del grupo latinoamericano para el estudio del síndrome metabólico. (GLES MO) ⁽⁴⁹⁾

Índice de masa corporal (IMC).

Peso inferior al normal	menos de 18.5
Normal	18.5 – 24.9
Superior al peso normal	25.0 – 29.9
Obesidad	igual o mayor de 30.0

Circunferencia de cintura: medida con cinta métrica inextensible de 2 metros de largo de 0.5 centímetros de ancho, se midió en espiración profunda el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, el resultado se expresó en centímetros.

Valores normales de acuerdo al GLESMO. ⁽⁴⁹⁾

≤ 94 cm en hombres

≤ 88 cm en mujeres

Tensión Arterial

Se tomaron 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) ⁽⁴⁹⁾

Normal	Sistólica <120 mmHg y Diastólica < 80 mmHg
Pre hipertensión	Sistólica 120 – 139 mmHg y Diastólica 80 – 89 mmHg.

Estudios Paraclínicos

La determinación de laboratorio se realizó de la siguiente forma: se tomaron 20 mL de sangre de vena periférica ante- cubital, posterior a ayuno de 14 horas, y fueron distribuidas en tubos Vacutainer con EDTA y sin EDTA y fueron centrifugada a 2000 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 le 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, glucemia e insulina basal, hemoglobina glicosilada, PCR.

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 Randox. PCR por inmunturbidimetria en equipo Olympus. La Insulina plasmática se determinó por método de quimioluminiscencia con kit comercial de Liaison insulin con equipo Liaison Diasorin. Se realizó hemoglobina glicosilada por inmunoanálisis enzimático con kit comercial de HbA1c, Prueba Tina-Quant de Roche Diagnóstico, en un equipo marca Hitachi modelo 902.

Glicemia e insulina basal: la determinación de estos parámetros en sangre periférica, tomando como valor normal de referencia para la glicemia basal 70 – 100 mg/dl e insulina basal hasta 12 µU/ml.

Colesterol total: colesterol total en sangre, los promedios obtenidos fueron 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.⁽⁴⁹⁾ Hombres > 40 mg/dl, mujeres > 50 mg/dl

Colesterol LDL –C en sangre periférica, tomado como valor de referencia normal menor 110 mg/dl.

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

Ácido úrico y PCR: para la determinación de estos parámetros en sangre periférica, se tomaron en cuenta como valor normal de referencia para la PCR 1mg/L y ácido úrico hasta 7 mg/dl.

Los valores de Hemoglobina Glicosilada fueron estratificados en los siguientes grupos. De 5 a < 5,5 %, 5,5 a < 6,0 %, 6,0 a < 6,5 %.

A todos los pacientes se les determinó la resistencia a la insulina por el método del Homeostasis Model Assessment (HOMA IR) 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.⁽⁵⁰⁾

Determinación de Óxido Nítrico

Para la determinación de óxido nítrico se tomaron muestras de sangre periférica ante cubital 10 mL luego de 14 horas de ayuno y posterior a una dieta libre de nitritos (de 72 horas); entre los alimentos y productos que no debían consumir los pacientes se encontraban salsa de tomate, tubérculos, quesos curados, enlatados, embutidos, chorizos, salchichas, jamones, papas fritas, agua mineral con gas, cerveza, vino, condimentos a base de hierbas, conservantes y preservativos presentes en todos los productos industrializados, así como tabaco y medicamentos a base de nitroglicerina. Se determinaron metabolitos de óxido nítrico por colorimetría con kit de Calbiochem, C.A. por método de ELISA en equipo lector micro placas Elisa Biotek Instruments. La prueba está diseñada para medir la acumulación total de nitrito y nitrato presentes en las muestras estudiadas, como productos de la reacción del óxido nítrico con el oxígeno molecular en presencia de óxido nítrico sintetasa. Los valores se reportaron en μM . Tomando como valor normal $18,16 \pm 2,23 \mu\text{M}$.

Medición del grosor de íntima media carotídea

Para la medición del grosor de íntima media carotídea se utilizó eco doppler marca SIEMENS, modelo ACUSON CYPRESS codificado a color con traductores y multifrecuencias de 7 a 11 MHz. se realizó ecografía carotídea en modo B, Con el paciente en reposo, en posición decúbito dorsal, con lateralización del cuello, se realizó la medición en la pared posterior de ambas arterias carótidas comunes, a 1 cm de la bifurcación de la arteria carótida común, dicho estudio fue realizado por cirujano cardiovascular de la institución. El valor de referencia que se considero fue el referenciado por Rotterdam mayor a 0,9 mm se asocia a aterosclerosis.⁽³⁵⁾

Tratamiento estadístico. Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las correlaciones entre variables continuas se basaron en el coeficiente de Spearman. Los contrastes entre variables nominales y continuas se basaron en la aplicación de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 11. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

RESULTADOS.

En la revisión de las características clínicas de los pacientes se encontró que la edad promedio fue 38 ± 12 años, predominó el sexo masculino con 55,2 % y el sexo femenino representó el 44,8 % restante. En las características antropométricas el índice de masa corporal fue $27.7 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$, la circunferencia de la cintura en el sexo masculino 98 ± 9 cm mientras que el sexo femenino fue 87 ± 14 cm. Los niveles de tensión arterial sistólica fue de 115 ± 10 mmHg y para la tensión arterial diastólica fue 76 ± 9 mmHg. Tabla 1

En los parámetros de laboratorio se evaluaron niveles de glucemia basal obteniéndose un promedio de 96 ± 10 mg/dl, los valores de insulina basal se encontraron elevados (> 12 mU/ml) en el 58,60% de los pacientes con un promedio de $16,5 \pm 11,2$ mU/ml. De igual manera se evaluaron los niveles de colesterol total promedio de 169 ± 40 mg/dl. Los valores promedio para LDL fueron de 122 ± 37 mg/dl y para HDL el valor promedio fue de 45 ± 11 mg/dl, en cuanto a los triglicéridos el valor promedio fue de 153 ± 85 mg/dl. Los valores de ácido úrico se encontraron en un valor promedio normal de 5.6 ± 1.7 mg/dl. También se evaluaron los niveles de PCR obteniéndose un promedio normal de 0.3 ± 0.25 mg/dl. Tabla 2

Se calculó el índice de resistencia a la insulina por HOMA-IR y se consideró valor normal el estandarizado en nuestro laboratorio y también en otros estudios ⁽¹²⁾ que fue $< 2,5$ y resultaron fuera del rango normal con un promedio de $4,0 \pm 2,93$. Tabla 2.

Como primer objetivo se estratificaron los diferentes niveles de Hemoglobina Glucosilada de acuerdo a categorías preestablecidas, encontrándose que el mayor porcentaje de los pacientes tenían valores de Hemoglobina Glucosilada entre 5,5 a $< 6,0$ (55,17 %) y 41,37 % estaba en rangos de 6,0 a $< 6,5$ y solo el 3,44 % restante estaba en un rango por debajo de 5,5 Tabla 3

Se evaluó el grosor de íntima media a nivel carotideo utilizando un eco doppler con un equipo marca Siemens y con el apoyo de personal especializado en el área, encontrándose un promedio $0,45 \pm 0,16$ cm que se encontró dentro de valores

normales para los parámetros previamente establecidos. Tampoco se encontró correlación entre los valores del grosor de intima media y niveles de HbA1c.

En cuanto al óxido nítrico se encontró un valor promedio de $7,5 \pm 1,4 \mu\text{M}$ y por otro lado se pudo evidenciar una correlación importante y estadísticamente significativa entre la HbA1c y el óxido nítrico con una $r = -0,542$ y una $p < 0,002$. Esta relación fue inversamente proporcional demostrándose que a mayores niveles de HbA1c se presentan menores valores de óxido nítrico.

Los valores de PCR fueron en promedio de $0,3 \pm 0,25 \text{ mlU}$, encontrándose dentro de los valores normales Tabla 2. Además no se encontró correlación estadísticamente significativa entre HbA1c y estos valores de PCR. Sin embargo, esta medida fue de interpretación limitada porque no se pudo realizar PCRus por limitaciones de material en el laboratorio.

Los parámetros antropométricos como índice de masa corporal y circunferencia de cintura no guardaron correlación estadística con los valores de Hba1c. Tabla 6

Entre los otros parámetros de laboratorio medidos la hemoglobina glicosilada presentó una correlación positiva con los niveles de glucemia con una $r = 0,403$ y una $p < 0,030$; así como también, presentó una correlación significativa con el colesterol total con una $r = p < 0,04$ y LDL-C con una $r = 0,486$ y una $p < 0,007$, en cuanto a su relación con niveles de colesterol HDL y triglicéridos no fue significativa. La hemoglobina glicosilada no presentó tampoco correlación significativa con los niveles de insulina basal ni ácido úrico. Tabla 5

Otros parámetros evaluados como el índice de resistencia a la insulina (HOMA- IR, no guardo relación significativa con la hemoglobina glicosilada. Tabla 5

DISCUSIÓN.

La asociación entre niveles de HbA1c en rangos previos a los necesarios para el diagnóstico de diabetes y el desarrollo de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular ha venido reportándose en diversos estudios, una relación que ha sido documentada como directamente proporcional a los cambios de HbA1c.

Entre los estudios más importantes están los de la Dra. Elizabeth Selvin et al.⁽⁵⁾ En una de sus publicaciones se calcularon los valores pronósticos de la HbA1c y de la glucemia basal en relación al riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular (ACV) o muerte, en 11 092 personas sin historia de DMT2 ni ECV seguidos durante 15 años. Dado el gran número de participantes que se encontraban en el rango de 5 - 5,5 % de HbA1c (4950 sujetos), se consideró a este estrato como el de referencia. A partir de aquí, encontraron una alta correlación entre la HbA1c y la aparición de cardiopatía isquémica los rangos de riesgo fueron de 0,96 (0,74 a 1,24), 1,00 (rango usado como 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.

En el presente estudio se evaluaron sujetos sin diagnóstico de diabetes mellitus para detectar la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular y especialmente la relación entre HbA1c y disfunción endotelial como evidencia de un inicio de alteración vascular. Se estratificaron los niveles de HbA1c encontrándose que el mayor porcentaje de los pacientes el (55,17%) tenía valores de HbA1c entre 5,5 a < de 6,0 % y el 41,37% estaba en rangos de 6,0 a < de 6,5 y solo el 3,44% estaba por debajo de 5,5%. Por lo que la mayoría de estos pacientes se encontraban en rangos que según se documenta en la literatura pueden estar asociados al riesgo de padecer diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y aumento de mortalidad general.

En el trabajo realizado los pacientes presentaron rangos de HbA1c relacionados con riesgo para padecer diabetes Mellitus, enfermedad CV y muerte. Por lo que fue de suma importancia evaluar en estos pacientes la existencia de disfunción endotelial, lo cual quedó evidenciado por la disminución del óxido nítrico en la medida en que aumentaba la HbA1c. (Ver Gráfico 4) Lo que evidencia en el caso de estos pacientes que existe una disfunción endotelial en una etapa incipiente. Resultados semejantes se observaron en el estudio de Manju M y col., 2014, donde relacionaron niveles de hemoglobina Glicosilada, óxido nítrico y presión arterial en el cual se evidencia una correlación negativa y significativa entre los valores de hemoglobina Glicosilada y óxido nítrico.

Los estudios plantean el efecto o la repercusión que pueden producir las variaciones de glucemia en los mecanismos de defensa que posee el endotelio expresados quizás en su representante más importante que sería el óxido nítrico, el cual desempeña un papel clave en la regulación de la función endotelial vascular. La reducción de los niveles de ON local es un sello característico de la disfunción endotelial vascular. La disfunción endotelial se ha demostrado que es una manifestación temprana de la enfermedad vascular en la diabetes tipo 2. Diversos estudios que han surgido unen la disfunción endotelial con resultados clínicos adversos de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. Una pérdida de la biodisponibilidad de ON y el aumento del estrés oxidativo en la diabetes, causada por factores que incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina y dislipidemia pueden causar la activación del endotelio. La cascada resultante de la inflamación conduce al desarrollo de la aterosclerosis y las posteriores complicaciones micro y macrovasculares. ⁽⁴³⁾

Un índice de masa corporal (IMC) aumentado y el contenido de grasa corporal particularmente obesidad central, se han asociado a disfunción endotelial. La obesidad también ha sido propuesta como un estado inflamatorio. Se ha observado una asociación positiva entre el IMC y la PCR en adultos y niños.⁽⁴⁴⁾ En el presente trabajo los niveles de PCR no mostraron tener relación con el índice de masa corporal y circunferencia de cintura, esto podría explicarse ya que los pacientes evaluados en su mayoría no presentaban obesidad, sino más bien se encontraban en el grado de sobrepeso y, aunando el agravante de que esta medida fue de interpretación limitada ya que la metodología utilizada para la realización de la PCR no fue la de PCRus, lo cual pudo limitar esto la sensibilidad y discriminación de los valores observados.

En el estudio de Wu Tiejian y colaboradores, se estudió la asociación entre los niveles séricos de PCR con los valores de insulina basal, glucemia y HbA1c en donde se observó que los mayores niveles circulantes de proteína C reactiva se asociaron con mayores niveles de insulina en ayunas y la HbA1c entre hombres y mujeres y con mayor glucosa sólo entre las mujeres. Las concentraciones de proteína C reactiva elevadas se asociaron con un aumento de insulina en ayunas, glucosa y HbA1c. Lo que no coincidió con el presente estudio posiblemente al número de paciente por nosotros estudiados.⁽⁴⁵⁾

La disfunción endotelial y el aumento del grosor mediointimal carotídeo son fenómenos tempranos en el desarrollo de la aterosclerosis, que pueden estudiarse de forma incruenta por ecocardiografía. Determinar marcadores de disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo ha adquirido una importancia en los últimas décadas, sobre todo en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis, pero que presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad entre otros.⁽⁴⁶⁾

En la tabla 3 se observan los valores de grosor de intima media a nivel carotideo con ecografía carotídea en modo B que van para el grosor de arteria carótida común derecha de $0,43 \pm 0,13$ mm a $0,46 \pm 0,14$ mm para mujeres y hombres respectivamente y del grosor de arteria carótida común izquierda de $0,44 \pm 0,13$ mm

a $0,45 \pm 0,19$ mm para mujeres y hombres respectivamente, los cuales están dentro de valores normales de 0,9 mm, tomado como punto de corte. Estos resultados no concuerdan con los resultados encontrados en el estudio de Grau. M y col., 2012 en el estudio grosor íntima media carotídea en población española, valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular.

Se analizaron los valores de referencia del grosor íntima media carotídeo en población española de 35-84 años y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular (edad, tabaquismo, diabetes mellitus, presión de pulso, perfil lipídico e índice de masa corporal) se incluyó a 3161 sujetos (el 54 % mujeres) con una media de edad de 58 años. La media del grosor íntima media carotídeo común fue mayor en los varones que en las mujeres (0,71 frente a 0,67 mm). Los principales predictores de esta medida fueron la edad (coeficiente para incremento de 10 años 0,6 y 0,58 en varones y mujeres respectivamente) el tabaquismo en los varones (coeficiente de 0,26), el colesterol unido a HDL en mujeres (coeficiente para incremento de 10 mg/dl, incremento de -0.08) y la presión de pulso en ambos sexos (coeficientes para incremento de 10 mmHg. 0.23 los varones y 0.08 las mujeres) los resultados fueron similares en las medidas de grosor íntima media carotídeo de los tres segmentos.⁽⁴⁷⁾

Dicho estudio presenta los límites de referencia de los valores medios y máximos de GIM carotídeo en una población española de 35-84 años de edad y sin enfermedad cardiovascular, la disponibilidad de límites de referencia del GIM carotídeo podría ser útil para evaluar la presencia de una enfermedad subclínica en la práctica médica. En la población estudiada, los valores de GIM carotídeo fueron sistemáticamente superiores en los varones que en las mujeres, y mostraron asociación con la edad, la presión del pulso y el cHDL. Además el tabaquismo fue un factor determinante del GIM carotídeo significativo solo en los varones. Estos resultados muestran también que los valores del GIM carotídeo se correlacionaron de manera uniforme con el riesgo coronario a 10 años estimado mediante la función de riesgo de Framingham Regicor. Por último los valores del GIM carotídeo en los

sujetos con niveles óptimos de riesgo cardiovascular pueden reflejar la progresión natural de la aterosclerosis subclínica⁽⁴⁷⁾

En la tabla 4 no se aprecia la correlación entre los valores de HbA1C y de grosor de íntima media carotídeo donde no se observaron diferencias significativas, esto puede ser debido a que la población en el presente estudio era relativamente joven y aunque ya venían evolucionando con resistencia a la insulina y disglucemia en algunos de ellos, sin embargo sin el tiempo suficiente para repercusiones anatómicas.

La glucosa, al encontrarse en niveles elevados en la sangre activa varias vías moleculares en las células endoteliales, el estado de resistencia a la insulina y la hiperglicemia inducen un aumento en la producción mitocondrial del superóxido y este a su vez activa señales y vías aterogénicas. La resistencia a la insulina, se asocia con un perfil de dislipidemia que condiciona riesgo cardiovascular, este incluye aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), un descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de LDL pequeñas y densas. Este perfil se genera como resultado directo de un aumento neto en la liberación de ácidos grasos libres (AGL) por parte de los adipocitos resistentes a la insulina.⁽⁴⁸⁾ Lo cual queda demostrado en este trabajo ya que la HbA1C presentó una correlación positiva y directa, observándose que a mayores niveles de HbA1C obtuvimos mayores niveles de colesterol total y colesterol LDL. Tomando en cuenta que la disfunción endotelial comienza en estados previos a la aparición de la diabetes, como en los casos de disglucemia y dislipidemias, en este estudio se observó que gran parte de estos pacientes cursaban con alteraciones como resistencia a la insulina el 58,60 %, disglucemia 34,8 % e hipercolesterolemia 44,83 %.

CONCLUSIONES.

1. En los pacientes estudiados se encontró una disfunción endotelial en etapa incipiente expresada por manifestaciones funcionales, dada por la disminución del óxido nítrico en relación al aumento de los niveles de HbA1C.
2. Los niveles de Hba1c estuvieron relacionados directamente con un perfil lipídico de tipo ateromatoso.
3. No se evidencio alteración morfológica del endotelio vascular en los pacientes no diabéticos, ya que el grosor íntima media carotideo se encontraba normal.
4. Estos resultados nos permiten sugerir que los valores de Hemoglobina Glicosilada en rangos previos a la aparición de la diabetes pudieran representar un marcador temprano para el desarrollo de enfermedad cardiovascular a confirmar en el futuro con estudios de mayor tamaño muestra y seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía y soporte en todo momento y en cada uno de mis logros.

A la Dra. Sara Brito por sus enseñanzas, por su colaboración incondicional, por ser un ejemplo a seguir y por apoyarme en todo momento y creer en mi para la culminación de este trabajo.

A la Dra. Mary Lares, agradezco por su dedicación y por el apoyo incondicional e invaluable en la realización de este trabajo y por enseñarme nada es imposible cuando nos proponemos.

Agradezco también al Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital militar “Dr Carlos Arvelo” y personal del Laboratorio, quienes me apoyaron en todo momento en la ejecución de mi tesis.

A mi compañera y amiga Gabriela García por ser apoyo en el postgrado y en la tesis

A al Dr. Alcides Rodríguez Cirujano Cardiovascular y a la Lic. Lisbeth Caraballo técnico cardiopulmonar por su gran colaboración y apoyo para la realización de los ecos carotídeos.

REFRERENCIAS.

1. Paris J. Función endotelial. Archivos de Cardiología de México 2006; vol 76:164-169.
2. Rodríguez L. Diabetes, Hemoglobina Glicosilada y disfunción endotelial. Rev. Nefrol. Univ.Catafi 2000; vol 20 (1): 31-32.
3. Guerra M, Alvarado M, Librado D, Torres A, Relación entre la hemoglobina Glicosilada Antioxidantes totales y la actividad de las enzimas antioxidantes Superoxido Dismutasa (SOD) y Glutation Peroxidasa(GPX) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 controlados y no controlados en Bogota. Rev. de la Fac. de Cien. 2005; vol 10: 91-97.
4. Hijazi R. Glycatedhemoglobin also predicts cardiovascular risk in adults without diabetes. J.BMJ 2009; 338:b215.
5. Selvin E, Steffes M, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin,diabetes and cardiovascular risk nondiabetic adults.N Engl J Med 2010;362:800-11.
6. Ji H Shin, Ji I Kang, Young M Choi, Hyun J Park, Jin H Kim, Sang Y Kim et al. Hemoglobin A1C is positively correlated With Framingham Risk Score in older, Apparently Healthy Nondiabetic Korean Adults. Endocrinol Metab 2013; 28:103-109.
7. Manju. M, Mishra S, Toora. D, Vinod. R, Relationship between Glycosylated Hemoglobin, Serum Nitric Oxide and Mean Arterial Blood Pressure. [Internet].vol 10(4): India: Int J Biomed Sci; Dec 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289699/>
8. Taylor, S.I.1995 Diabetes mellitus. En: Scriver, C.R.; Beaudet, A.L.; Sly, W.S.; Valle, D. (Eds.). The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Diseases. 7e ed: New York: McGraw-Hill; 1995. 843-893.

9. 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

10. Dvorkin A Mario, Cardinali P Daniel, Lermoli H Roberto. Best y Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 14^a ed. Buenos Aires Argentina: panamericana editorial; 2003; 4:72-73.

11. Cruz J, Licea M, Hernandez P, Quesada M, Salvato A. Disfunción endotelial y Diabetes Mellitus. Rev Cubana Endocrinol. 2012; 23(2):166-185.

12. Contreras F, Lares M, Sanchez E, Fragoza S. Disfunción Endotelial en pacientes Diabéticos e Hipertensos. Rev. Digital de Post.2012; 1(1):28-40.

13. Rader D. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med 2000; 343: 1178-1182.

14. Pearson TA. New AHA/CDC Guidelines Support the use of usCRP testing in Intermediate Risk CVD Patients. Circulation 2003; 107: 499-511.

15. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high sensitivity C-reactive protein and Lipid screen. Clin Chem 2001; 47 (1): 28-30.

16. Hartge M, Bpharm S, Ulrich K, Thomas U. Endothelial Dysfunction and Its Role in Diabetic Vascular Disease Endocrinol Metab Clin N Am 2006;35: 551–560.

17. Aviv M, Katia O, Koren M, Israel E, Abid A, Ran K, et al. Impact of Homocysteine-Lowering Vitamin Therapy on Long-Term Outcome of Patients with Coronary Artery Disease. The Amer Jour of Card 2009; 011:745-747

18. Jamison R, Hartigan P, Kaufman J, Goldfarb D, Warren S, Guarino P et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end –stage renal disease: a rabdomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 1163-1170.

- 19.**John WG. Haemoglobin A1c reference method. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66:1-4
- 20.**John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. Clin Biochem Rev 2007; 28:163-68
- 21.**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.
- 22.**Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global Harmonization of Hemoglobin A1c. Clin Chem 2005; 51:681-3.
- 23.**Nissen SE, Murat E, Schoenhagen P, Crowe T, William J, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 29-38.
- 24.**Briceños S, Silva E. Insulina, Hipertensión y Diabetes. Rev Latinoam Hipertens.2007; 2(2):65-69.
- 25.**Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1996;98:894–8
- 26.**Martinez A, Maldonado J, Lopez M. Diagnostic methods of insulin resistance in a pediatric population. Bol Med Hosp Infant Mex 2011; 68(5):397-404.
- 27.**Johson R, Tille S, Cade J, Rideout B, Oliver W. Uric acid, evolution and primitive cultures. Semin Nephrol 2005;25:3-8
- 28.**Nishino T. The conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase and the role of the enzyme in reperfusion injury. J Biochem 1996; 119:1-6.
- 29.**Linder N, Rapola J, Raivio K. Cellular Expression of Xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. Lab invest 1999; 79:967-974.

- 30.** Berry C, Hare J. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;55:589-606
- 31.** Schlötte V, Sevanion A, Hochstein P, Werthmann K. Effect of uric acid and chemical analogues on oxidation of human low density lipoprotein in vitro. *Free Radic Biol Med*.1998; 25:839-84
- 32.** Arocha I, Amair P, Lopez D, Amarista F, Straga J. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. *Avances cardiol* 2014; 34 (3): 239-251.
- 33.** Monnink SH, Haelst PL, Boven AJ. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J. Investig Med* 2002; 50(1):19–24.
- 34.** Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura DA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
- 35.** Bost MI, Hoes AW, Koudstall PJ. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam study *circulation* 1997; 96: 1432-1437.
- 36.** Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104:2815-9.
- 37.** Hurst RT, Ng DW, and Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima media thickness: review of literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:907-914.
- 38.** Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention *circulation*. In: American Heart Association. *Circulation*. Dallas, Texas: McGraw-Hill 1999; 100: 988-998.
- 39.** Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32-39 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP. Lesson from sudden coronary death: a comprehensive morphological

classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275.

40. Spence V, Eliasziw M, Dicicco M. Carotid plaque area, a fool for tangential and evaluating vascular preventive therapy *Stroke* 2002; 33:2916-2922.
41. Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:168-175.
42. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
43. Andrew Lansdown, Elizabeth Ellins and Julian Halcox. *The Vascular Endothelium in Diabetes*. Edited by D. John Betteridge and Stephen Nicholls. *Managing Cardiovascular Complications in Diabetes*. This edition first published by John Wiley & Sons Ltd.; 2014, 1-29.
44. Sundell J, Laine H, Loutolahti M, Kalliokoski K, Raitakari O, Nunttila P, et al. Obesity affects myocardial vasoreactivity and coronary flow response to insulin. *Obes Res*. 2002; 10: 617-624.
45. Wu, T, Joan D, Richard P, Christopher S, Maurizio T. Association of Serum C reactive Protein with Fasting Insulin, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin. *Am J Epidemiol* 2002; vol. 155, No.1: p 65 70
46. Badimon L, Martinez J, Gonzalez J, Cortes L, Rodriguez C, Padro T. Actualización y futuro del óxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol supl*. 2006; 6:21A-30A.
47. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R. Grosor Intima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(12):1086-1093.

48. Salinero-Fort M. Effectiveness of precede model for health education in metabolic control and reduction of cardiovascular risk factors in patients with diabetes type 2. *Rev Clin Esp* JUL-2009; 209(7): 325-31.
49. Brajkovich I, Caminos R, Gestne A, Nieto R, Guias Venezolanas de Síndrome Metabólico. Venezuela: Editorial Blanca Streponi, Leroy Gutierrez; 2010.
50. Cabezas G, Lares M, Velasco M, Rodriguez H, Albiarez I, Castro J, et al. Atropometric, biochemical and endothelial cardiovascular risk Markers in subjects with Metabolic Syndrome. A control group comparision. *Diabetes Internacional*. 2012; vol (4) No 1.

ANEXO 1

Consentimiento Informado

Yo, _____, portador(a) de la cédula de identidad: _____ Estoy de acuerdo en participar en el estudio titulado: **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES NO DIABETICOS Y SU RELACIÓN CON NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA**, a realizarse en el hospital militar de caracas “Dr. Carlos Arvelo”.

Se tomarán muestras de sangre al inicio para precisar cambios en el perfil metabólicos y endotelial durante el estudio.

Se me explicó además que seré reevaluado por un Endocrinólogo en la consulta del Servicio Endocrinología, para control.

Se me participó que los datos y resultados tienen carácter confidencial.

Por último se me explicó que si, por alguna razón me quería retirar del estudio no tendría impedimento alguno.

ANEXO2

Formulario para la recolección de datos.

Datos personales:

Nombre y Apellido: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Antecedentes familiares:

DM: _____ HTA _____ Dislipidemia: _____ otros: _____

Antecedentes patológicos:

HTA _____ Cardiopatía _____ Dislipidemia _____

Tabaquismo _____

Examen físico:

TA: _____ Peso: _____ Talla: _____ Imc: _____ cc: _____

Paraclínicos:

HbA1c: _____ Glucemia _____ Óxido nítrico _____

PCR _____ Colesterol total _____

Triglicéridos _____ HDL _____ LDL _____

VLDL _____ ácido úrico _____ Insulina _____ HOMA _____

Grosor íntima-media _____

Tabla 1. Característica de la muestra según indicadores antropométricos y clínicos.

Variables	Estadísticos	
N	29	
Edad (años) (*)	38 ± 12	
Sexo		
Masculino	16	55,2%
Femenino	13	44,8%
IMC (kg/mt ²)	27,7 ± 5,1	
Circunferencia de cintura (cm) (*)		
Masculino	98 ± 9	
Femenino	87 ± 14	
PAS (mmHg)	115 ± 10	
PAD (mmHg)	76 ± 9	

(*) valores expresados como media ± desviación estándar

Tabla 2. Características del perfil lipídico y perfil metabólico.

Variables	Estadísticos
N	29
Perfil lipídico	
Colesterol total (mg/dl)	169 ± 40
Colesterol HDL (mg/dl)	45 ± 11
Colesterol LDL (mg/dl)	122 ± 37
Ácido úrico (mg/dl)	5,6 ± 1,7
Triglicéridos (mg/dl)	153 ± 85
Perfil metabólico	
Hemoglobina glicosilada (%)	5,74 ± 0,51
PCR (mg/L)	0,31 ± 0,25
Insulina (μU/mL)	16,5 ± 11,2
Glicemia (mg/dl)	96 ± 10
HOMA	4,01 ± 2,93
Óxido nítrico (μm)	7,5 ± 1,4
Valores expresados como media ± desviación estándar	

Tabla 3. Estratificación de los niveles de Hemoglobina glicosilada

Hemoglobina Glicosilada	Pacientes	%
< 5.5 %	1	3.44
5.5 a < 6.0 %	16	55.17
6.0 a < 5.5%	12	41.37

Tabla 4. Medidas de Grosor íntima media carotidea en arteria carótida común derecha (ACCD) y en arteria carótida común izquierda (ACCI) según sexo.

Variables	Masculino (mm)	Femenino (mm)	p
N	16	13	-
ACCD	0,43 ± 0,13	0,46 ± 0,14	0,589
ACCI	0,44 ± 0,13	0,45 ± 0,19	0,914

media ± desviación estándar

Las medidas de ACCD y ACCI fueron independientes del sexo.

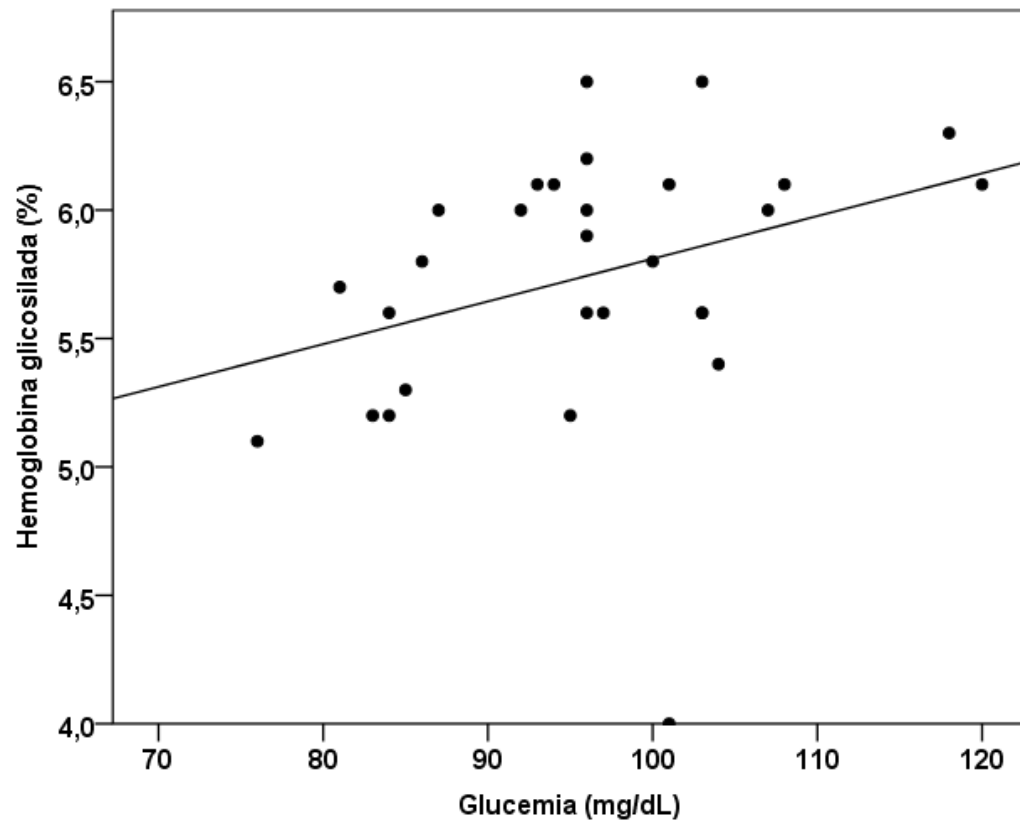
Tabla 5. Coeficiente de correlación no paramétricos de Spearman de la hemoglobina glicosilada e indicadores metabólicos y antropométricos.

Variables	r	p
IMC	0,231	0,229
Circunferencia de cintura		
Hombres	0,070	0,797
Mujeres	0,391	0,186
PCR	-0,245	0,201
HOMA	0,337	0,077
Insulina basal	0,217	0,259
Glicemia basal	0,403	0,030
Colesterol total	0,372	0,047
Colesterol HDL	-0,065	0,738
Colesterol LDL	0,486	0,007
Triglicéridos	-0,032	0,869
Ácido úrico	0,039	0,839
Óxido nítrico	-0,542	0,002
ACCD	-0,038	0,847
ACCI	-0,043	0,827

Tabla 6. Coeficiente de correlación de Pearson del PCR e indicadores metabólicos.

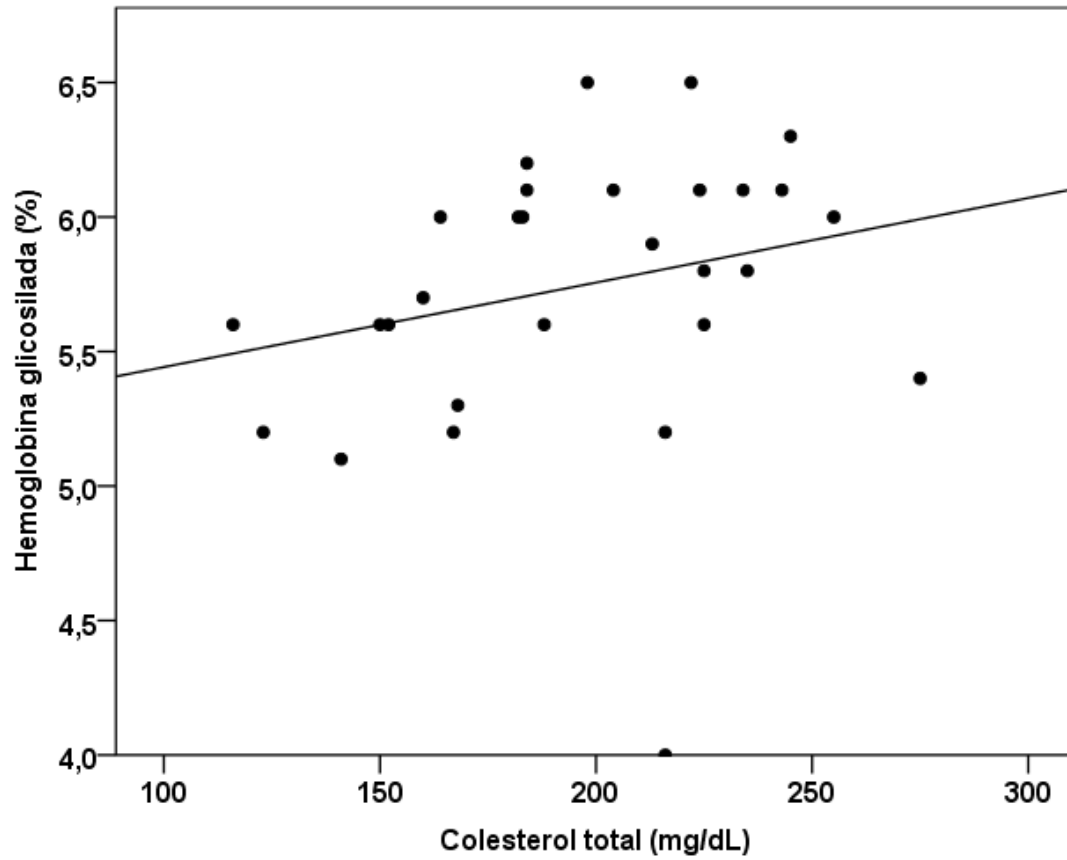
Variables	r	p
IMC	0,338	0,073
Circunferencia de cintura	0,235	0,219
Insulina	0,054	0,779
Glicemia	-0,033	0,865

Gráfico 1. Diagrama de dispersión de la hemoglobina glicosilada y glicemia.



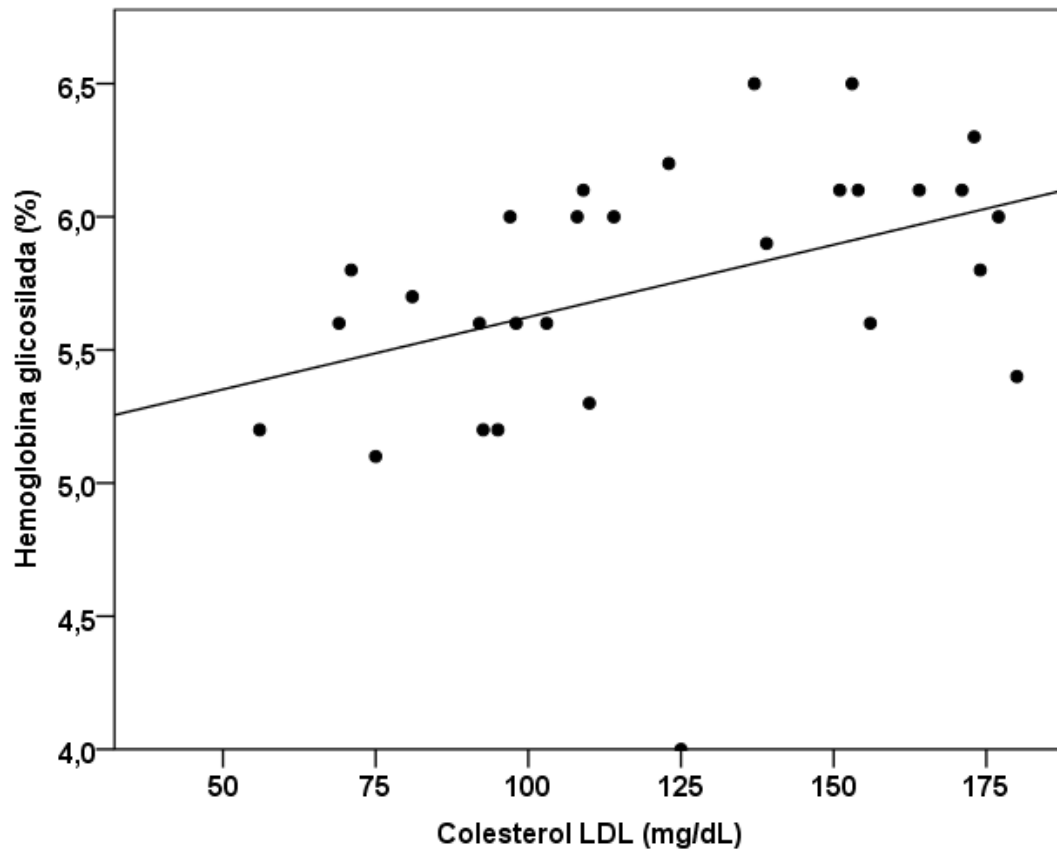
$r = 0,403$ ($p = 0,030$)

Gráfico 2. Diagrama de dispersión de la hemoglobina glicosilada y colesterol total.



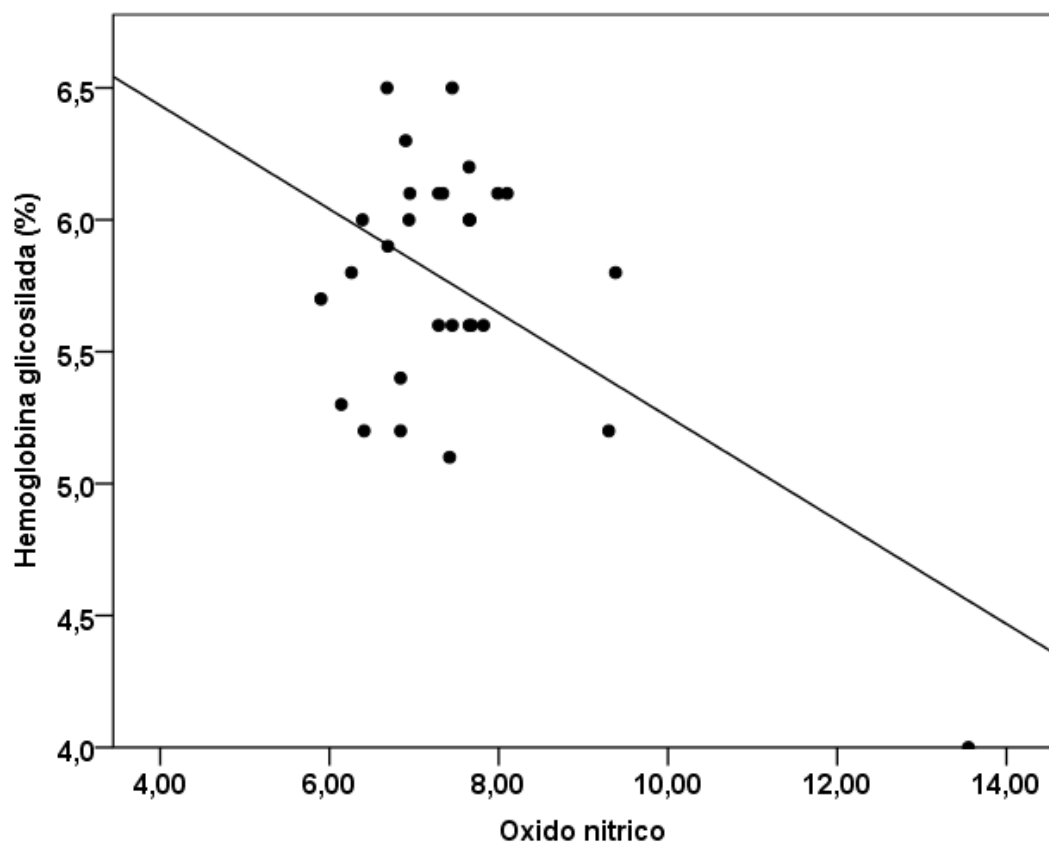
$r = 0,372$ ($p = 0,047$)

Gráfico 3. Diagrama de dispersión de la hemoglobina glicosilada y colesterol LDL.



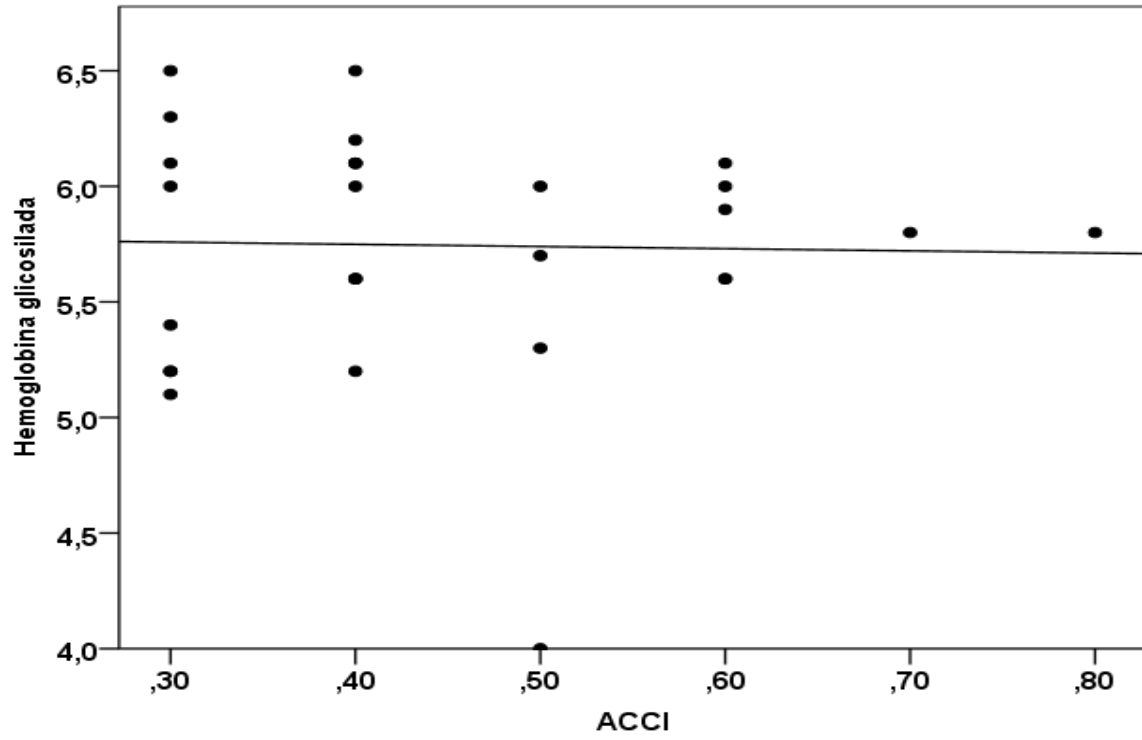
$r = 0,486$ ($p = 0,007$)

Gráfico 4. Diagrama de dispersión de la hemoglobina glicosilada y óxido nítrico.



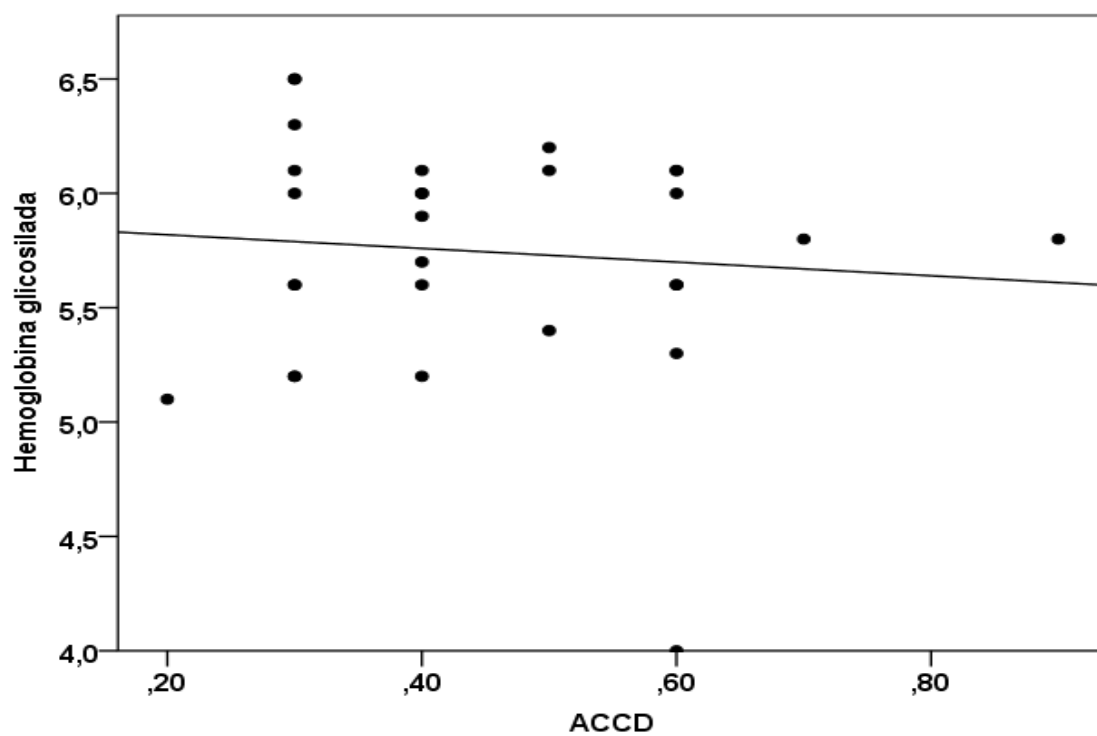
$r = -0,542$ ($p = 0,002$)

Gráfico 5. Correlación entre grosor intima media carotidea arteria carótida común izquierda (ACCI) y hemoglobina glicosilada.



$r = -0,043$ ($p = 0,827$)

Gráfico 6. Correlación entre íntima media carotídea arteria carótida común derecha (ACCD) y hemoglobina glicosilada.



$r = -0,038$ ($p = 0,847$)