



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE SALUD PÚBLICA
COORDINACIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA Y APOYO A
CONTINGENCIAS

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
2006-2009

**“ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE
INFLAMACIÓN CON ISQUEMIA SILENTE
MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA
PRESENTA:

DR. LUIS FERNANDO ZÁRATE CASTILLO

ASESOR: DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

MÉXICO, D. F. FEBRERO DE 2009

Vo. Bo.

Dr. Benjamín Acosta Cázarez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Epidemiología
Coordinación de Epidemiología y Apoyo a Contingencias

Vo. Bo.

Dra. Evangelina González Figueroa
Coordinadora de Enseñanza
Profesora Ajunta del Curso de Especialización en Epidemiología
Coordinación de Epidemiología y Apoyo a Contingencias

Vo. Bo.

Dr. Jorge Escobedo De La Peña
Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital General Regional # 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez”

CONTENIDO

1.- RESUMEN.....	05
2.- INTRODUCCIÓN.....	06
3.- ANTECEDENTES.....	08
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
5.- JUSTIFICACIÓN.....	15
6.- OBJETIVOS.....	16
7.- HIPÓTESIS.....	16
8.- MATERIAL Y MÉTODO.....	16
9.- PROCEDIMIENTO GENERAL.....	20
10.- RESULTADOS.....	22
11.- DISCUSIÓN.....	31
12.- CONCLUSIONES.....	33
13.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34
14.- BIBLIOGRAFÍA.....	35
15.- ANEXOS.....	38

1. RESUMEN

Asociación de Marcadores de Inflamación con Isquemia Silente Miocárdica en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Zárate Castillo LF, Escobedo De La Peña J. México, 2009

Introducción: En México la Diabetes mellitus tipo 2, es una de las principales enfermedades y se está tomando ya como un nuevo estilo de vida, que se ve afectado por su principal complicación, la Cardiopatía Isquémica, la cual se asocia a aterosclerosis que a su vez es producto de un proceso crónico y sostenido de inflamación en el endotelio de las arterias y que va dando origen a un isquemia silente. El proceso inflamatorio se ha reportado con las concentraciones séricas de marcadores de inflamación, que son moléculas específicas que el endotelio vascular arterial expresa al estar inflamado. La medición y asociación de estas sería útil para evidenciar la naturaleza silente de la isquemia miocárdica.

Objetivo general: Medir la asociación entre los niveles séricos de los marcadores de inflamación con isquemia silente miocárdica en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

Material y método: Estudio de casos y controles, que se realizó en pacientes derechohabientes del IMSS diagnosticados con diabetes tipo 2 de la UMF 4 e incluidos en el estudio de prevalencia de isquemia silente miocárdica que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Epidemiológica Clínica del Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", de julio de 2008 a febrero de 2009. Los casos fueron 152 pacientes con de isquemia silente miocárdica; y los controles fueron 371 pacientes sin ella. Se utilizó la prueba de esfuerzo y monitoreo electrocardiográfico (Holter de 24 Hrs.) para detectar la isquemia silente miocárdica y la prueba de Elisa Sandwich para medir las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación. Se obtuvieron, frecuencias simples, medidas de tendencia central, X^2 , Razón de Momios (RM) con Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) y modelo de regresión logística.

Resultados y conclusiones: Se observó homogeneidad entre los casos y los controles, tanto en la distribución de sexo y edad, (en ambos grupos casi el 40% de los participantes fueron hombres y poco más del 60% fueron mujeres, en cuanto a la edad media en los casos fue de 59.1 ± 9.1 y en los de controles 58 ± 9.2). Se conformo un índice de control metabólico con las variables glucosa, colesterol, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, HDL y LDL con lo que se pudo determinar que existe un mayor descontrol metabólico en los casos (69%) que en los controles (46%). Las Razones de momios encontradas fueron significativas mostrando riesgo para las mayores concentraciones de los marcadores de inflamación y la isquemia: E-selectina > 20 ng/ ml RM 123.6 IC 95% (28.95-745.24) y $P < 0.01$, Interferón gamma > 0 ng/ml RM 1.66 IC 95% (1.05-2.61) $P < 0.01$, Resistina > 10 mg/dl RM 3.97 IC 95% (3.41-4.62) $P < 0.01$, ICAM > 100 pg/ml 5.92 RM (0.81-121.77) $P < 0.01$, VCAM > 200 pg/ml RM 5.24 IC 95% (2.56-11.03) $P < 0.01$, IL-6 > 0 pg/ml RM 3.36 IC 95% (2.23-5.07) $P < 0.01$, IL-10 > 0 pg/ml RM 1.24 IC 95% (0.81-1.90) $P 0.30$, también se aplico la X^2 de tendencia observándose significancia y mostrando un gradiente biológico evidente. Así, los marcadores de inflamación pueden ser útiles para monitorear el estado metabólico de un paciente con diabetes y determinar el riesgo de desarrollar isquemia miocárdica, reafirmando que esta última es producto de un proceso inflamatorio crónico regulado por dichos marcadores de inflamación.

2.- INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en una pandemia a nivel mundial, y nuestro país posee una de sus más altas prevalencias (cerca de 20%), además es considerada como un nuevo estilo de vida con el que todo aquel que la padece debe buscar además de controlarla, prevenir y evitar sus complicaciones, que son las que deterioran al organismo, y sus causas de muerte.

La principal complicación en la Diabetes mellitus tipo 2 y la primera causa de muerte en el mundo, es la cardiopatía isquémica que se traduce en infarto agudo al miocardio, pasando previamente por otras etapas como microinfartos asintomáticos e isquemia silente miocárdica.^{1,2}

Esta isquemia silente miocárdica es una entidad caracterizada por falta de oxígeno, o bien un desequilibrio entre el aporte y la demanda de éste, dando una inadecuada perfusión al músculo cardíaco e hipoxia constante y sostenida que lleva a infartos e incluso a la muerte; la mortalidad cardiovascular tiene una relación de 2:1 en paciente con diabetes comparados con los que no tienen diabetes. El 77% de las hospitalizaciones en estos pacientes es a causa de la cardiopatía isquémica y más de la mitad de las muertes en diabéticos se deben a cardiopatía isquémica; la cardiopatía isquémica afecta al hombre y a la mujer en edad productiva con una relación de 2:1 respectivamente con la misma relación en mortalidad. El 73% de los pacientes diabéticos tipo 2 presentan cambios electrocardiográficos de isquemia, cursando totalmente asintomáticos y la incidencia de eventos de isquemia asintomática es mayor en quienes tienen diabetes tipo 2 comparado con los que no la tienen.^{2 y 3}

La diabetes tipo 2 se caracteriza por varias anomalías metabólicas, hemodinámicas y se asocia a complicaciones microvasculares, como aterosclerosis y cardiopatía isquémica; la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que se exacerba con un el descontrol metabólico de la diabetes y se han descrito ciertos marcadores inflamatorios que pueden ser clave como predictores de aterosclerosis diabética, marcadores como citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁴

La inflamación es todo un proceso molecular en el que participan células, proteínas y moléculas que tratan de favorecer la reparación o remodelación del tejido dañado, e incluso, estos procesos naturales en su afán de darle solución a una lesión, dañan el tejido del endotelio vascular, inflamándolo y favoreciendo la migración y adhesión hacia el sitio de inflamación traduciéndose en la aterogénesis y la disminución de la luz vascular y finalmente reducción de la perfusión tisular llevando a la isquemia, esta inflamación se regula a través de las selectinas, las integrinas, las inmunoglobulinas, y proteínas de la matriz extracelular que son sistemas moleculares complejos, responsables de la adhesión intercelular, la adhesión de las células al endotelio y a los epitelios, para el mantenimiento de la arquitectura tisular.^{5 y 6}

Las moléculas de inflamación responden a estímulos quimiotácticos, tanto en procesos normales como patológicos, y se asocian con daño vascular, arteroesclerosis y eventos que relaciona la inmunidad con la inflamación; las moléculas específicas para el endotelio vascular son la E-Selectina, (selectina endotelial), ICAM-1, (molécula de adhesión intravascular 1); VCAM-1, (molécula de adhesión vascular 1) Resistina, IL-6, (interleucina 6 que disminuye los niveles de ICAM-1); IL-10, (interleucina 10 que regula los niveles de ICAM-1) y el IFN-gama, (interferón gama, que también regula a la ICAM-1 aumentándola).⁷

Las moléculas de desempeñan propiedades proinflamatorias, importantes en la fisiopatología de la aterosclerosis y las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes, se inducen en virtud de las condiciones del paciente con diabetes, y promover el proceso inflamatorio y aterogénico, presentes en diversos trastornos metabólicos.⁸

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La isquemia silente miocárdica es una entidad asintomática de etiología diversa íntimamente relacionada al infarto agudo al miocardio como principal complicación en pacientes diabéticos tipo 2, pero se desconoce su origen detonante de manera molecular.

Es necesario conocerlo para detectar el momento en que se esta desarrollando.

Estas consideraciones llevan a plantear la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación que existe entre las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación y la isquemia silente miocárdica en el paciente con diabetes tipo 2?

Considerar la investigación en su aspecto molecular, cuantitativa y cualitativamente, podría llevarnos a una orientación hacia la prevención oportuna en el paciente diabético, tratar de hacer una prevención secundaria de la principal complicación de la diabetes 2 como uno de los principales problemas de salud publica en México y en el mundo que a su vez engloba otro y que hoy por hoy es la principal causa de morbilidad y mortalidad, la cardiopatía isquémica, en cualesquiera de sus expresiones, desde microinfartos asintomáticos hasta el infarto agudo al miocardio.

5.- JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el mundo y es la principal complicación en la diabetes tipo 2 que a su vez representa otra gran pandemia y que antes de manifestarse clínica y sintomáticamente nos encontramos con otra entidad, la isquemia silente miocárdica, hasta ahora poco estudiada en su aspecto molecular.

Es importante conocer estos eventos moleculares a partir de la medición de las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación en estos pacientes, ya que definiría el *estatus* de progresión de su enfermedad en cuanto al desarrollo o progresión de un proceso isquémico que en su momento ayudaría a adoptar otras medidas terapéuticas o incluso preventivas.

Podría dar respuesta a evidenciar a tiempo o antes incluso, su silente naturaleza abriendo las puertas a una prevención secundaria a la principal complicación lo que ya se está considerado un estilo más de vida.

La determinación de estos marcadores de inflamación podría realizarse en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular cuando el médico tratante necesite información adicional para la indicación de otros métodos diagnósticos como la imagenología o para tomar la decisión del tratamiento a realizar.

3.- ANTECEDENTES

3.1 Isquemia Silente Miocárdica

El dolor de tipo anginoso se considera como el síntoma principal de la isquemia miocárdica; pero en la isquemia silente no hay sintomatología, y por ende es poco diagnosticada, presentándose en individuos con múltiples factores de riesgo, principalmente en pacientes con diabetes e hipertensión.^{9, 10,11}

El concepto se refiere, a la evidencia objetiva de isquemia miocárdica sin dolor torácico o equivalentes anginosos, y puede ser identificada por la existencia de cambios eléctricos transitorios del segmento ST, alteraciones de la perfusión miocárdica y anomalías reversibles de la movilidad parietal.¹²

Existen varias formas de detectar objetivamente a la isquemia silente como el SPECT (Tomografía Computarizada por Fotón Único), el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter de 24 hrs.), y la Prueba de Esfuerzo; el primero es poco sensible 45% y especificidad del 78% para la presencia de lesiones coronarias significativas ($\geq 50\%$) por lo que es mayormente recomendable para su estudio el monitoreo ambulatorio (Holter) de 24 horas.^{13, 14 y 15}

El Holter ha facilitado el entendimiento de la isquemia silente en los pacientes con enfermedad aterosclerosa coronaria; la presencia de un evento isquémico en el corazón se detecta cuando el electrocardiograma muestra una depresión del segmento ST mayor o igual a 1mm u onda T simétrica e invertida demostrándose que al menos 75% de los episodios de isquemia son clínicamente silentes. La existencia de alteraciones del segmento ST; específicamente depresión transitoria del segmento ST presente al menos durante 1 minuto, ha sido bien validado como un marcador de isquemia miocárdica.^{16 y 17}

La isquemia silente tiene inferencias pronósticas similares a las de la isquemia dolorosa y constituye un índice de gravedad en la cardiopatía isquémica, por lo que su detección nos obliga a intervenciones para modificar su historia natural.^{18, 19}

La importancia en la detección oportuna de la isquemia silente, radica en el pronóstico y manejo terapéutico subsiguiente de este grupo de pacientes; ya que el desarrollo de episodios frecuentes, están asociados con una mayor morbilidad y mortalidad y con un pobre pronóstico durante el seguimiento a largo plazo.^{20 y 21}

3.2 Isquemia Silente Miocárdica y la Diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con Diabetes mellitus 2, la causa principal de la mortalidad y la morbilidad es la enfermedad cardiovascular, siendo la enfermedad coronaria es más común en el paciente diabético y previo a sus manifestaciones sintomáticas y objetivas pasó por eventos isquémicos totalmente asintomáticos, desde microinfartos a infartos.²²

A pesar de que esta complicación tiene una etiología diversa, se ha descrito de manera teórica que esta característica silente obedece a un alto umbral al dolor de las células ventriculares, insensibilidad vagal y simpática, endorfinas que enmascaran al dolor, neuropatías periféricas, debido a alteraciones morfológicas de la inervación (fragmentación y decremento), que afecta en forma similar a hombres y mujeres y frecuentemente en la clínica puede ser difícil su diagnóstico por su naturaleza silente.²³

3.3 El papel de la Aterosclerosis

La aterosclerosis produce cambios morfológicos y funcionales, generando una fuente de citocinas, conocidas como adipocinas, que conducen a un estado inflamatorio crónico de bajo grado constante y sostenido reflejándose en resistencia a la insulina, lesión endotelial y finalmente aterogénesis, que conducen a complicaciones metabólicas y cardiovasculares crónicas, tales como diabetes mellitas 2, enfermedad hipertensiva, enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria, condiciones que constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo moderno.²⁴

La aterosclerosis es un proceso que puede iniciarse por un evento patogénico, generalmente inflamatorio, con la participación de la inmunidad innata y adaptativa liberando fosfolípidos que pueden activar las células endoteliales, lo que aumenta la expresión de moléculas de adhesión.

La primera lesión visible en el proceso de la aterosclerosis, es la formación de una estría grasa, que consiste en la acumulación de células espumosas justo debajo del endotelio; en el centro de la placa, las células espumosas y los lípidos extracelulares, forman un núcleo lipídico, rodeado por células musculares lisas y matriz rica en colágeno.²⁵

3.4 La inflamación, génesis molecular de la aterosclerosis

En investigaciones recientes se ha demostrado que la inflamación juega un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis, de tal forma que los componentes celulares del sistema inmune y sus moléculas efectoras pueden acelerar la progresión de las lesiones y orquestar estos mecanismos, estas moléculas de adhesión endotelial o marcadores de inflamación pertenecen a las selectinas, mucinas, integrinas e inmunoglobulinas, la mayor parte de ellas proinflamatorias y algunas antiinflamatorias.²⁶

Las citocinas consideradas como proaterogénicas son aquellas que presentan acciones de estimulación celular, crecimiento, diferenciación, aumento en la expresión de receptores de superficie celular y potencian la función efectora de los leucocitos.²⁷

La inflamación al generar el proceso aterosclerótico daña directamente al endotelio de las arterias; y las funciones de éste como regulación de la extravasación leucocitaria, la prevención de adherencia de las plaquetas que

puede dar lugar a procesos trombóticos, la regulación de la permeabilidad de los vasos sanguíneos de mantenimiento, y la adecuada circulación de la sangre, y regulador de estímulos mecánicos como el de la presión, se ven alteradas dando como resultado la liberación de los agentes que lo pueden afectar alterando la regulación de la secreción de diversas sustancias.²⁸

El endotelio vascular regula el tono vascular, la homeostasis local, y el proceso fibro-inflamatorio-proliferativo, mediado por diversas sustancias liberadas del endotelio en respuesta a estímulos fisiológicos, incluida la prostaciclina, endotelina, óxido nítrico, expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas de leucocitos, y el estrés oxidativo; también atenúa el crecimiento y la proliferación de las células del músculo liso vascular.

Los factores de riesgo para la aterosclerosis, como la hipercolesterolemia, hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar cigarrillos, menoscaban la función endotelial, lo que conduce a la aterosclerosis y los resultados en isquemia.

Las alteraciones en el endotelio vascular vinculado a diabetes que contribuyen a una disfunción endotelial incluyen elevaciones de expresión de los niveles plasmáticos de vasoconstrictores, el aumento de expresión de las moléculas de adhesión y asociados a una mayor adhesión de las plaquetas y los monocitos al endotelio vascular, es evidente que la disfunción endotelial precede a enfermedades como la diabetes, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión arterial y las complicaciones de éstas, aumentando el riesgo de cardiopatía isquémica por una disminución del flujo coronario.^{29,30}

Debido a que una de las causas de la aterosclerosis es el fenómeno inflamatorio, y la disfunción endotelial, la medición de estos mediadores proinflamatorios puede utilizarse como marcador de este proceso siendo potenciales utilizados como marcadores las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6), moléculas de adhesión (ICAM-1 y selectinas), indicadores de respuestas celulares de inflamación.³¹

En conclusión, la disfunción endotelial parece ser el desencadenante en la aterogénesis que asociada a la diabetes evolucionan a enfermedad vascular y esto explica, la mayor progresión de las enfermedades cardiovasculares en esta enfermedad metabólica.³²

3.5 Los Marcadores de Inflamación

Los marcadores de inflamación son componentes inmunes celulares que participan en la fisiopatología de la aterosclerosis; estas moléculas de adhesión son consideradas como predictores de riesgo cardiovascular.

Los marcadores proinflamatorios pueden ser de gran utilidad para determinar la pertinencia de la administración de la terapia hipolipemiente o cardioprotectora y son los siguientes (tabla I):

VCAM-1/CD106

Miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas, es una proteína de la superficie celular expresados por las células endoteliales activadas y ciertos glóbulos blancos, como los macrófagos. VCAM-1 es la expresión inducida por la IL-1beta, de IL-4, TNF-alfa y IFN-gama

ICAM-1/CD54

Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), también conocido como CD54, se une la de leucocitos integrinas LFA-1 y Mac-1. ICAM-1 es la expresión de la debilidad de los leucocitos, epiteliales y células endoteliales de descanso, así como algunos otros tipos de células, pero se puede estimular la expresión de IFN-gamma, TNF-alfa, IL-1 beta y LPS; la ICAM-1 soluble se encuentra en una

forma biológicamente activa en el suero, probablemente como resultado de la división proteolítica de la superficie de la célula.

IFN-gama

El interferón gama (IFN-gama), también conocida como interferón tipo II o interferón inmune, es una citocina producida principalmente por las células T y las células asesinas naturales.

IL-6

Interleucina 6 (IL-6), también conocida como el interferón beta-2, 26 kDa proteína y factor estimulante de células B-2 (BSF-2), es un multifuncional alfa-helicoidal de citocinas que desempeña importantes funciones en defensa de acogida, las reacciones de fase aguda, La respuesta inmune, y de la hematopoyesis. IL-6 se expresa por una variedad de células normales y transformadas incluyendo células T, células B, monocitos / macrófagos, fibroblastos, hepatocitos, queratinocitos, astrocitos, células endoteliales y tumorales.

IL-10

Interleucina 10 (IL-10), inicialmente designado factor inhibidor de síntesis de citoquinas (CSIF), funciona como contraregulador de estas e incluso como antiinflamatorio.

Resistina

También conocido como factor secretor específico de los adipocitos (ADSF), y se encuentran en la zona 3 inflamatoria (FIZZ3), es una proteína derivada de los adipocitos. La resistina se expresa en el tejido adiposo y en los macrófagos; y en cuanto a su relación con la obesidad y la diabetes tipo 2, sus niveles circulantes son elevados en obesos y con resistencia a la insulina y su expresión disminuye tras la administración de fármacos antidiabéticos.³³

E-Selectina/CD62E

Selectina, la familia está compuesta por tres miembros, E-Selectina, L-Selectina, y P-Selectina; E-Selectina [molécula de adhesión leucocitaria endotelial-1 (ELAM-1), CD62E] transitoriamente se expresó en células del endotelio vascular en respuesta a IL-1 beta y TNF-alfa, se expresa por la activación de plaquetas y células endoteliales.

Dentro de los factores que pueden inducir el aumento de expresión de moléculas de adhesión se encuentra la modificación química de las LDL.

La naturaleza del flujo sanguíneo parece ser uno de los factores más importantes en la localización de las lesiones ateroscleróticas, la adhesión y el rodamiento de los monocitos y linfocitos T a través de los vasos sanguíneos ocurren en estos sitios de mayor predisposición a desarrollar lesiones en donde se produce una regulación positiva de las moléculas de adhesión involucradas en la progresión de la aterosclerosis, de tal forma, que los cambios en el flujo sanguíneo pueden alterar la expresión de genes, como es el caso del gen que codifica para ICAM-1, cuyo promotor responde al estrés de rozamiento (fuerza tangencial que ejerce el flujo sanguíneo sobre la superficie del endotelio).³⁵

Tabla I

MARCADORES DE INFLAMACIÓN (MOLECULAS DE ADHESIÓN ENDOTELIAL Y CITOCINAS)

SELECTINAS	INTEGRINAS	INMUNO GLOBULINAS	SELECTINAS
E-selectina L-selectina P-selectina	VLA-1 VLA-2 VLA-3 VLA-4 VLA-5 VLA-6 LFA-1 MAC-1 p150,95	ICAM-1 (Aumenta por IL-10 y IFN-g y Disminuye por IL-6) ICAM-2 ICAM-3/ICAM-R VCAM-1 LFA-2 LFA-3 PECAM-1 EndoCAM MadCAM-1 NCAM	E-selectina L-selectina P-selectina

Se debe tener en cuenta que los mecanismos inflamatorios no son específicos para la aterosclerosis y un aumento de estos marcadores puede provenir de diversas fuentes, como en casos de enfermedades autoinmunes o infecciones locales en donde pueden encontrarse también elevados.³⁶

Además, en las células endoteliales dañadas pueden estimular la apoptosis así mismo, en las células de músculo liso puede aumentar su proliferación y migración.³⁷

Un primer paso crítico en la aterogénesis es la adhesión de los monocitos; la regulación de moléculas de adhesión endoteliales es la primera etapa de la aterogénesis.

Se ha observado que durante la hiperglucemia, o el desarrollo de la diabetes y aterosclerosis, factores mecánicos y bioquímicos de inflamación convergen en el endotelio, lo que resulta en una disfunción endotelial e inflamación vascular; esta última como resultado del aumento de expresión de la interleucina 6 (IL-6), la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), y en presencia de la resistencia a la insulina, estos procesos son aumentados y proporcionan una base para la macrovasculopatía en la diabetes explicados por la expresión de molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), E-selectina.³⁸

La prueba más convincente de que la participación de las proteínas de adhesión (VCAM-1) se asocia con la aterogénesis temprana es el aumento de expresión de esta como molécula de adhesión en el endotelio, y a su vez la presencia de VCAM-1 y la ICAM-1 en la vasculatura se asocia con un aumento de leucocitos en la íntima.³⁹

El aumento de expresión de VCAM-1 y E-selectina en el endotelio de la aorta del paciente con diabetes es debido al descontrol inducido por dieta hiperlipidemia y el riesgo de infarto de miocardio se asocia con las concentraciones plasmáticas de moléculas solubles de adhesión intercelular Molécula-1 (ICAM-1), 99 y en pacientes con diabetes tipo 2, soluble VCAM-1.^{40 y 41}

En pacientes con diabetes, la concentración de glucosa, la adhesión de neutrófilos, la expresión de VCAM-1, ICAM-1, E-selectina y P-selectina se vieron aumentadas.^{42 y 43}

En el 2001, en Filadelfia se describió que los niveles plasmáticos de resistina se correlacionan con marcadores de inflamación y predicen aterosclerosis coronaria en seres humanos.⁴⁴

En el 2004, en Cádiz, España, un estudio de casos y controles asoció marcadores de inflamación con aterosclerosis en diabéticos con hipertensión arterial, investigaron los valores séricos de marcadores de inflamación y aterosclerosis en pacientes diabéticos y con hipertensión; y se demostró que en los pacientes diabéticos e hipertensos existen mayores niveles de concentración sérica de diversos marcadores de inflamación, además de que otros factores como la obesidad e hipertensión arterial se asocian a niveles elevados de citocinas y adhesinas.⁴⁵

TABLA 2 NIVELES SERICOS DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN
PARAMETRO GPO CONTROL CASOS P
Valores séricos de citocinas y moléculas de adhesión

PARAMETRO	GPO CONTROL	CASOS	P
IL-1 β (pg/ml)	4,5 \pm 0,7	7,1 \pm 2,4	ns
IL-6 (pg/ml)	5,2 \pm 0,7	7,1 \pm 0,5	ns
TNF α (pg/ml)	10,7 \pm 1,3	17,3 \pm 2	< 0,05
sICAM1 (ng/ml)	203 \pm 14	325 \pm 19	< 0,05
sVCAM1 (ng/ml)	816 \pm 89	1.010 \pm 97	ns
MCP1 (pg/ml)	202 \pm 18	236 \pm	ns
TGF β (ng/ml)	26 \pm 1,4	34 \pm 1,7	< 0,01

En el 2003, en Cuba, un estudio de casos y controles asoció marcadores de inflamación con angina inestable e infarto; su objetivo fue determinar los valores de las moléculas de adhesión endoteliales solubles ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con angina inestable e infarto, comparar los resultados en ambos grupos y analizar su relación con el grado de daño miocárdico; y se concluyó que existe un Incremento significativo de la E-selectina ($p < 0,05$) en los pacientes con angina inestable en el momento del diagnóstico y 10 días más tarde, y esta podrían ser un marcador para la angina inestable y en el diagnóstico diferencial con el infarto agudo de miocardio.⁴⁶

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La isquemia silente miocárdica es una entidad asintomática de etiología diversa íntimamente relacionada al infarto agudo al miocardio como principal complicación en pacientes diabéticos tipo 2, pero se desconoce su origen detonante de manera molecular.

Es necesario conocerlo para detectar el momento en que se esta desarrollando.

Estas consideraciones llevan a plantear la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación que existe entre las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación y la isquemia silente miocárdica en el paciente con diabetes tipo 2?

Considerar la investigación en su aspecto molecular, cuantitativa y cualitativamente, podría llevarnos a una orientación hacia la prevención oportuna en el paciente diabético, tratar de hacer una prevención secundaria de la principal complicación de la diabetes 2 como uno de los principales problemas de salud publica en México y en el mundo que a su vez engloba otro y que hoy por hoy es la principal causa de morbilidad y mortalidad, la cardiopatía isquémica, en cualesquiera de sus expresiones, desde microinfartos asintomáticos hasta el infarto agudo al miocardio.

5.- JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el mundo y es la principal complicación en la diabetes tipo 2 que a su vez representa otra gran pandemia y que antes de manifestarse clínica y sintomáticamente nos encontramos con otra entidad, la isquemia silente miocárdica, hasta ahora poco estudiada en su aspecto molecular.

Es importante conocer estos eventos moleculares a partir de la medición de las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación en estos pacientes, ya que definiría el *estatus* de progresión de su enfermedad en cuanto al desarrollo o progresión de un proceso isquémico que en su momento ayudaría a adoptar otras medidas terapéuticas o incluso preventivas.

Podría dar respuesta a evidenciar a tiempo o antes incluso, su silente naturaleza abriendo las puertas a una prevención secundaria a la principal complicación lo que ya se está considerado un estilo más de vida.

La determinación de estos marcadores de inflamación podría realizarse en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular cuando el médico tratante necesite información adicional para la indicación de otros métodos diagnósticos como la imagenología o para tomar la decisión del tratamiento a realizar.

6.- OBJETIVOS

6.1 Objetivo General: Medir la asociación entre los niveles séricos de los marcadores de inflamación con isquemia silente miocárdica en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

6.2 Objetivos Específicos:

Medir el gradiente biológico entre los niveles séricos de los marcadores de inflamación y la isquemia silente miocárdica en pacientes con diabetes tipo 2.

Asociar los niveles de ICAM-1, VCAM-1, E-Selectina, IFN-g, Resistina, IL-6 y IL-10 en pacientes diabéticos con la isquemia silente miocárdica.

Asociar la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial, colesterolemia, tabaquismo, consumo de alcohol, tiempo de padecer diabetes tipo 2 y niveles séricos de los marcadores de inflamación en el paciente con diabetes tipo 2 con la isquemia silente miocárdica.

7.- HIPÓTESIS

A mayor expresión o concentración sérica de cada uno de los diferentes marcadores de inflamación, mayor será la presencia y el riesgo de padecer isquemia silente miocárdica.

8.- MATERIAL Y MÉTODO

8.1 Tipo de Estudio: Casos y Controles.

8.2 Universo de Estudio: Pacientes derechohabientes del IMSS diagnosticados con diabetes tipo 2 de la UMF 4 e incluidos en el estudio de prevalencia de isquemia silente miocárdica que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Epidemiológica Clínica del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” (antes Mancera).

8.3 Lugar: Hospital “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.”

8.4 Periodo de Estudio: 1º junio de 2008 al 28 de febrero de 2009

8.5 Muestreo: Se seleccionaron los primeros 152 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diagnostico de isquemia miocárdica silente.

Se seleccionaron aleatoriamente 371 controles, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin diagnostico de isquemia miocárdica silente.

8.6 Tamaño Muestral: 150 casos y 300 controles

Según la fórmula:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{(\mu_{dc} - \mu_{dt})^2} = (1.96+0.84)^2 / (0.24)^2 = 136$$

Donde:

$Z\alpha$, es el margen de error alfa permitido.

$Z\beta$, es el margen de error beta permitido.

$\mu_{dc} - \mu_{dt}$, es la diferencia mínima a encontrar entre los casos y los controles.

Considerando las pérdidas de seguimiento y las pérdidas de adherencia.

8.7 Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

8.8 Casos: pacientes derechohabientes con diabetes tipo 2, con diagnostico de isquemia silente miocárdica, de ≥ 40 años de edad.

8.9 Controles: Derechohabientes con diabetes tipo 2 de ≥ 40 años de edad sin isquemia silente miocárdica.

8.10 Criterios de No inclusión:

Pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes, neoplasias, trauma agudo e infecciosas agudas o bien sus síntomas.

Pacientes que no estén en posibilidades de participar o bien que expresen no querer participar.

8.11 Variable Dependiente:

8.11.1 Isquemia Silente Miocárdica:

Definición; Hipoxia en miocardio debido a una perfusión inadecuada manifestada en la depresión del segmento ST de 1 mm electrocardiográfico.

Escala; Nominal.

Operacionalización; Búsqueda intencionada con prueba de esfuerzo y Holter de 24 hrs.

Indicador; Isquemico y No isquémico

8.12 Variables Independientes:

Marcadores de inflamación

Edad

Sexo

Tiempo de padecer diabetes tipo 2

Obesidad abdominal

Índice de Masa Corporal (IMC)

Control Metabólico:

Tensión arterial

Colesterol total

Triglicéridos

Lipoproteínas de baja y alta densidad

Hemoglobina glucosilada

8.12.1 Marcadores de Inflamación (MI):

Moléculas de Adhesión Endotelial descritas para inflamación y daño vascular

IFN-g; Interferón gama

Resistina; Proteína secretada por adipocitos

E-selectina; Glicoproteína endotelial

ICAM-1; Molécula de adhesión intracelular

VCAM-1; Molécula de adhesión vascular

IL-10; Interleucina 10

IL-6; Interleucina 6

Escala: De razón

Operacionalización: Medición en suero a través de análisis inmunoquímicos de laboratorio

Indicador: pg/ml y ng/ml

8.12.2 Edad:

Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta el momento de inicio del estudio

Escala: Razón

Operacionalización: Preguntarla directamente al participante

Indicador: Número de años

8.12.3 Sexo:

Características orgánicas que se manifiestan fenotípicamente y que distingue lo masculino y lo femenino

Escala: Nominal

Operacionalización: Determinación observacional de su fenotipo

Indicador: 1 Femenino 2 Masculino

8.12.4 Tiempo de padecer diabetes tipo 2:

Tiempo que ha transcurrido desde que se le diagnosticó la enfermedad hasta la fecha.

Escala: Razón

Operacionalización e Indicador: Número de años

8.12.5 Antecedentes heredo familiares de cardiopatía isquémica:

Tener un familiar directo o de primer grado que haya presentado o al que se le haya diagnosticado cualquier variante de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular prematura.

Escala: Nominal

Operacionalización: Mediante interrogatorio se obtendrá la respuesta, si tiene un familiar masculino de primer grado con cardiopatía isquémica <55 años de edad o un familiar femenino con el mismo antecedente >65 años de edad.

Indicador: 1 Si tiene; 2 No tiene

8.12.6 Índice de Masa Corporal (IMC):

Kilogramos por metro cuadrado de superficie corporal

Escala: Ordinal

Operacionalización: Tomar el peso y la talla de cada participante y dividir el primero entre el cuadrado del segundo

Indicador: 1 Normal 20-25;

2 Sobrepeso >25-29; 3 Obesidad > 30

8.13 Control Metabólico:

8.13.1 Tensión arterial:

Presión sanguínea con la cual el corazón se contrae y se dilata.

Escala: Razón.

Operacionalización: Se determinará a través del esfigmomanómetro de mercurio adecuadamente calibrado. Los pacientes deben estar sentados y quietos en una silla durante al menos 5 minutos. Con los pies en el suelo, y el brazo a la altura del corazón.

Indicador:

8.13.2 Colesterol total:

Niveles séricos de colesterol

Escala: Ordinal.

Operacionalización: Medición de los niveles séricos de colesterol a través de una muestra sanguínea en ayunas de cada participante.

Indicador: 1 Normal < 160 mgs/dl; 2 Alta >160 mg/dl

8.13.3 Lipoproteínas de baja densidad:

Presencia de lipoproteína de baja densidad en sangre, que transporta el colesterol desde el hígado a los tejidos extrahepáticos.

Escala: Razón.

Operacionalización: Se determinará tomando muestra sanguínea en ayuno midiendo las LDL en mg/dl

Indicador: Niveles en mg/dl

8.13.4 Lipoproteínas de alta densidad:

Presencia de lipoproteína de alta densidad en sangre, que transporta el colesterol desde el tejido extrahepático a el hígado.

Escala: Razón.

Operacionalización: Se determinará tomando muestra sanguínea en ayuno midiendo las LHL en mg/dl

8.13.5 Triglicéridos:

Presencia de partículas de grasas neutras en sangre.

Escala: Razón.

Operacionalización: Se determinará tomando muestra sanguínea en ayuno midiendo los triglicéridos en mg/dl

Indicador: Niveles en mg/dl

8.13.6 Glucosa:

Indicador de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono.

Escala: Razón

Operacionalización: Se determinará tomando muestra sanguínea en ayuno midiendo la glucosa en mg/dl

Indicador: Niveles en mg/dl

8.13.7 Hemoglobina glucosilada:

Producto de la Hemoglobina A, que indica el promedio de la glucosa en sangre directamente dependiente de la concentración de glucosa en las ultimas 4-12 semanas previas.

Escala: Nominal.

Operacionalización: Se determinará tomando muestra sanguínea en ayuno midiendo el porcentaje de HbA_{1c}

Indicador: Porcentaje.

8.14 Variables confusoras:

Considerando los tres criterios que describen una variable confusora (esta asociada a la exposición o variable independiente; esta asociada a resultado o variable dependiente; y no es un paso intermedio entre la primera y la segunda), las probables variables confusoras serán la edad, sexo, enfermedades adicionales, y tiempo de evolución.

Se utilizaron los paquetes estadísticos, SPSS versión 15, EPI INFO Satalcac y para el análisis multivariado el EGRET.

9.- PROCEDIMIENTO GENERAL

De los pacientes derechohabientes del IMSS diagnosticados con diabetes tipo 2 de la UMF 4 e incluidos en el estudio de prevalencia de isquemia silente miocárdica, se seleccionaron como casos, los primeros 152 con isquemia silente miocárdica y se seleccionaron 371 controles, en forma aleatoria

Conforme se seleccionaban los pacientes según los criterios de inclusión bajo exploración física e interrogatorio, se les tomaron muestras de sangre en ayuno a cada uno de ellos para someterlas a análisis inmunoquímico en el laboratorio de investigación de inmunoquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Al mismo tiempo que se les realizó un test que valorara sus antecedentes heredofamiliares, estilo de vida, hábitos higiénico-dietéticos Las moléculas de inflamación se midieron con pruebas inmunoquímicas de inmunodetección “Duoset”, o Elisa sandwich, que son inmunoensayos enzimáticos, que miden los niveles de las proteínas solubles naturales o recombinantes en muestras biológicas.

Cada placa (15 placas por kit) contiene 96 celdas para analizar el mismo número de muestras aunque para nuestro trabajo solo analizaremos 40 muestras por duplicado para un mayor control de calidad.

El principio de Elisa se basa en exponer a una placa preparada con anticuerpos de ratón específicamente contra cada molécula, (VCAM, ICAM, E-selectina), y con la expresión en E. coli (para IL-6, IL-10, INT Gamma y L-resistina) el plasma de cada paciente estudiado, así, dichas moléculas se fijan a los receptores de sus anticuerpos específicamente.

Estas pruebas tienen una sensibilidad y una especificidad para detectar dichas moléculas de 99.4 %, y 95 y 98 % respectivamente.

Una vez obtenidas todas las concentraciones séricas de los diferentes marcadores de inflamación en el grupo control, estratificaremos éstas en terciles para su análisis.

11.- RESULTADOS

En las frecuencias simples obtenidas, se observó una homogeneidad de la distribución de la muestra entre ambos grupos, pues tanto el sexo como la edad muy parecidos, (en ambos grupos casi el 40% de los participantes fueron hombres y poco más del 60% fueron mujeres, en cuanto a la edad media en los casos fue de 59.1 ± 9.1 y en los de controles 58 ± 9.2).

En cuanto a edad y sexo (tabla 3), la media de la primera fue muy parecida en ambos grupos, solo un año más alta en los casos que en los controles; de igual manera la edad de diagnóstico de diabetes es ligeramente mayor en los casos por un par de años; y de igual forma, la evolución fue solo 2 años mayor en los casos que en los controles. La distribución del sexo fue homogénea en ambos grupos, alrededor de 65% de participación femenina y el 35% de masculina en ambos grupos.

Tabla 3 EDAD MEDIA EN AMBOS GRUPOS		
VARIABLE	152 CASOS	3 71 CONTROLES
Edad	*59.1 \pm 9.1	*58 \pm 9.2
Edad Dx DM2	*51.3 \pm 5.3	*49.7 \pm 5.1
Evolución	*10.4 \pm 3.4	*8.2 \pm 3.2

*Media \pm DS

Tabla 3 DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN AMBOS GRUPOS				
	N	%	n	%
Sexo				
Fem	98	64.5%	243	65.5%
Masc	54	35.5%	128	34.5%

Los antecedentes familiares (tabla 4), se presentaron positivos de manera homogénea en ambos grupos, salvo por el antecedente de hermana con diabetes que si fue 9% mayor en los casos que en los controles.

TABLA 4 ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES EN AMBOS GRUPOS				
VARIABLE	152 CASOS		3 71 CONTROLES	
	N	%	n	%
Madre DM	53	34.9%	126	34.0%
Padre DM	35	23 %	92	24.8%
Hermano DM	54	35.5%	129	34.8%
Hermana DM	60	39.5%	112	30.2

Las enfermedades asociadas a la diabetes tipo 2 se presentaron mayormente en los casos que en los controles, excepto por la hipercolesterolemia que fue mayor en los controles, y la hipertrigliceridemia igual en ambos grupos, (tabla 5).

TABLA 5 COMORBILIDAD EN AMBOS GRUPOS				
VARIABLE	152 CASOS		3 71 CONTROLES	
	N	%	n	%
Hipertensión	91	59.9 %	167	45 %
Hipertrigliceridemia	59	38.8 %	143	38.5 %
Hipercolesterolemia	62	40.8 %	172	46.4 %
Amputaciones	4	2.6%	8	2.2%

Los hábitos de fumar y beber (tabla 6) se presentaron casi sin diferencia en ambos grupos, alrededor de una tercera parte beben y practican algún deporte y una cuarta parte fuman.

TABLA 6 TOXICOMANIAS EN AMBOS GRUPOS				
VARIABLE	152 CASOS		3 71 CONTROLES	
	N	%	n	%
Fumador	27	17.8%	75	20.2%
No fumador	78	51.3 %	198	53.4%
Exfumador	47	30.9%	138	26.4%
Bebedor	44	28.9 %	119	32.1%
No bebedor	59	38.8 %	163	43.9%
Exbebedor	49	32.3%	89	24.0%

En el control metabólico (tablas 7 Y 8), se observa que la media para cada parámetro en ambos grupos rebasa los estándares recomendados de control, y en si se nota un descontrol sin diferencia entre ambos grupos, al igual que el descontrol, y también se nota que el parámetro mayormente descontrolado para ambos grupos es la tensión arterial sistólica, mientras que el mejor controlado es la tensión arterial diastólica.

TABLA 7 CONTROL METABÓLICO EN AMBOS GRUPOS

VARIABLE	152 CASOS		371 CONTROLES	
	CONTROL	DECONTROL	CONTROL	DESCONTROL
	n / %		n / %	
Glucosa < 126 mg/dl	47 / 30.9%	105 / 69.1%	110 / 29.6%	261 / 70.4%
HbA1c < 7%	73 / 48%	79 / 52%	149 / 40.2%	222 / 58.8%
Colesterol < 160 mg/dl	20 / 13.2	132 / 86.8%	44 / 11.9	327 / 88.1
Triglicéridos < 150 mg/dl	51 / 33.6%	101 / 66.4%	113 / 30.5%	258 / 69.5%
LDL < 100 mg/dl	33 / 21.7%	119 / 78.3%	92 / 24.8%	279 / 75.2%
HDL > 35 mg/dl	112 / 3.7%	40 / 26.3%	267 / 72%	104 / 28%
TA Sistólica < 130 mm/Hg	86 / 56.6%	66 / 43.4%	245 / 66%	126 / 34%
TA Diastólica < 90 mm/dl	141 / 92.8%	11 / 7.2%	345 / 93%	26 / 7%
IMC < 25	50 / 32.9%	102 / 67.1%	135 / 36.4%	236 / 63.6%
Cintura < 88 cms	53 / 34.9%	99 / 65.1%	105 / 28.3%	266 / 71.7%
Control Metabólico	47 / 30.9%	105 / 69.1%	110 / 29.6%	261 / 70.4%

Se conformo un índice de control metabólico con todas las variables de la tabla anterior y se pudo determinar que existe igual descontrol metabólico en ambos grupos.

TABLA 8 COMPARACIÓN DE MEDIAS EN AMBOS GRUPOS

VARIABLE	152 CASOS	371 CONTROLES
	MEDIA (min-max)	MEDIA (min-max)
Glucosa	173 (66-449)	167 (46-523)
HbA1c	8 (3-20)	8 (2-21)
Colesterol	212 (107-394)	205 (104-540)
Triglicéridos	221 (63-1056)	235 (45-2240)
LDL	129 (43-245)	122 (27-249)
HDL	42 (16-82)	42 (1-186)
TA Sistólica	132 (82-210)	126 (90-186)
TA Diastólica	80 (58-100)	79 (58-120)
IMC	29 (18-45)	29 (17-45)
Cintura	95 (49-136)	97 (70-134)
IL-6	13.6 (0-163.3)	10.2 (0-403.3)
IL-10	39.1 (0-570.4)	88.8 (0-4070.9)
Interferón gamma	95.6 (0-3974.2)	55.0 (0-1793.1)
ICAM	261.2 (66.4-659.2)	238.9 (32.2-882.0)
VCAM	975.2 (106.1-4233.9)	267.4 (60.3-608.8)
E-selectina	2353.9 (3.0-12527.2)	43.2 (0.19-374.3)
Resistina	11.9 (0.03-1373.0)	12.7 (0-87.6)

En cuanto a los factores de riesgo para isquemia silente (tabla 9) se ve que la edad constituye un riesgo importante, con gradiente biológico, pues a mayor edad, mayor es la probabilidad de desarrollar el evento isquémico doblándose el riesgo después de los 60 años a comparación de los sujetos de 40 a 59 años.

Al parecer, el sexo masculino tiene ligeramente mayor probabilidad de padecer la isquemia silente (5 %) sin embargo, el intervalo de confianza no es preciso y la P no es significativa. Los antecedentes heredofamiliares muestran que el tener un hermano con diabetes tiene 52 % más probabilidades de tener isquemia silente a comparación de los que tienen a su padre con diabetes afectado; y prácticamente el fumar, el beber alcohol o el no hacer deporte no implican riesgo alguno de tenerla isquemia silente a comparación de los que no fuman, beben o hacen deporte.

TABLA 9 FACTORES DE RIESGO PARA ISQUEMIA SILENTE MIOCÁRDICA		
Variable	RM (IC 95%)	P
Edad (años)		
40-49	1	
50-59	1.23 (0.62-2.47)	0.52
60 -69	2.51 (1.29-4.93)	< 0.05
70 y más	2.57 (1.19-5.58)	< 0.05
Sexo		
Femenino	1	0.82
Masculino	1.05 (0.69-1.58)	0.82
Antecedentes heredofamiliares		
No Padre DM	1	
Padre DM	0.91 (0.57-1.45)	0.66
No hermana DM	1	
Hermana DM	1.03 (0.68-1.56)	0.8
No madre DM	1	
Madre DM	1.04 (0.69-1.58)	0.8
No hermano M	1	
Hermano DM	1.52 (1.01-2.30)	< 0.05
Hábitos		
No fumar	1	
Fumar	0.85 (0.51-1.42)	0.52
Exfumador	0.76 (0.49-1.15)	0.17
No bebedores	1	
Beber	0.86 (0.56-1.33)	0.48
Exbebedor	1.51 (0.97-2.33)	0.05
Comorbilidad		
No Hipercolesterolemia	1	
Hipercolesterolemia	0.89 (0.49-1.63)	0.68
No hipertensión	1	
Hipertensión	1.82 (1.22-2.72)	< 0.05
No hipertrigliceridemia	1	
Hipertrigliceridemia	1.01 (0.67-1.52)	0.95
No amputaciones	1	
Amputaciones	1.23 (0.31-4.57)	0.74

En cuanto a otros factores de riesgo como la comorbilidad, se observa que en el caso de la hipertensión, el riesgo de padecer la isquemia silente es 82 % mayor en los que la padecen que en los que no.

En relación al control metabólico, por parte de los parámetros bioquímicos (tabla 10), no se observa que alguno de ellos implique mayor riesgo de los que están descontrolados a comparación de los controlados, por que los intervalos de confianza son imprecisos y las P no tienen significancia, probablemente necesitamos mayor precisión para observar resultados más objetivos; y de los otros parámetros de control (tabla 9) nuevamente la tensión arterial sistólica descontrolada ofrece un exceso de riesgo de padecer isquemia silente de casi el 50% a comparación de quienes la tienen controlada. Algo también notable es que el calculo de la RM para el índice de control metabólico muestra un estimado de 0.69 IC 95% (0.43-1.09) y una P de 0.09, por lo que estar controlado metabólicamente en general no implica mayor riesgo de padecer la isquemia silente a comparación de los hipertensos.

TABLA 10 FACTORES BIOQUIMICOS DE RIESGO PARA ISQUEMIA SILENTE MIOCÁRDICA		
VARIABLES	RM (IC 95%)	P
Glucosa		
< 126 mg/dl	1	
≥ 126 mg/dl	0.94 (0.61-1.45)	0.77
HbA1c		
< 7 %	1	
> 7 %	0.73 (0.49-1.08)	0.09
Colesterol		
< 160 mg/dl	1	
≥ 160 mg/dl	0.89 (0.49-1.63)	0.68
Triglicéridos		
< 150 mg/dl	1	
≥ 150 mg/dl	0.86 (0.56-1.31)	0.10
LDL		
< 100 mg/dl	1	
≥ 100 mg/dl	1.13 (0.65-2.00)	0.64
HDL		
≥ 35 mg/dl	1	
< 35 mg/dl	1.01 (0.61-1.70)	0.96
PCR		
< 1 mg/dl	1	
> 1 mg/dl	1.08 (0.54-2.13)	0.80
CONTROL METABOLICO		
Controlado	1	
Descontrolado	0.69 (0.43-1.09)	0.09
TA SISTOLICA		
< 130 mm/Hg	1	
> 130 mm/Hg	1.49 (1.00-2.24)	0.04
TA DIASTOLICA		
< 90 mm/Hg	1	
> 90 mm/Hg	1.04 (0.47-2.26)	0.92
CINTURA		
< 88 cms	1	
> 88 cms	0.74 (0.48-1.13)	0.13
IMC		
< 25		
> 25	1.17 (0.77-1.77)	0.44

En los factores de riesgo moleculares (tabla 10) se observó que para cada uno de los marcadores de inflamación, mientras mayor es la concentración sérica, mayor es el riesgo o la probabilidad de tener el evento de isquémica silenciosa miocárdica, todos con RM considerables, IC 95% precisos y P significativas (excepto para IL-10, probablemente por ser considerada contra reguladora de las otras moléculas e incluso como antiinflamatoria. Se muestra también un claro gradiente biológico comprobado por la X^2 de tendencia que muestra una significancia; y ante la presencia de IL-10, por ser considerada contra reguladora o antiinflamatoria se observa que al obtener el Riesgo relativo en presencia de esta para ver la modificación del efecto para todas, el efecto disminuye ligeramente de tal forma que conserva aún un riesgo considerable y bastante significativo.

TABLA 10 MARCADORES DE INFLAMACION COMO FACTORES DE RIESGO PARA ISQUEMIA SILENTE MIOCÁRDIA			
Variables	RM (IC 95%)	p	X^2 tendencia y P
VCAM			
0-229 pg/ml	1		80.47 (<0.001)
230 - 321 pg/ml	5.24 (2.56-11.03)	< 0.01	
> 321 pg/ml	10.9 (5.86-20.85)	< 0.01	
INTERFERON GAMMA			
0 ng/ml	1		8.7 (<0.01)
0.01 – 165 ng/ml	1.09 (0.57-2.07)	0.51	
> 165 ng/dl	2.42 (1.34-4.36)	< 0.001	
E-SELECTINA			
0-24ng/ml	1		50.47 (<0.001)
25 - 58 ng/ml	1.67 (0.93-3.01)	0.06	
> 58	5.63 (3.26-9.78)	< 0.01	
IL-6			
0 pg/ml	1		52.29 (<0.001)
0.01 -10 pg/ml	1.99 (1.17-3.37)	< 0.001	
> 10	5.55 (3.34-9.25)	< 0.001	
RESISTINA			
0 – 7 pg/ml	1		18.58 (<0.001)
8 – 14 pg/ml	1.04 (0.61-1.80)	0.87	
> 14 pg/ml	2.66 (1.62-4.36)	< 0.001	
ICAM			
0- 188 pg/ml	1		10.59 (<0.001)
189 - 255 pg/ml	1.27 (0.75-2.14)	0.34	
> 255 pg/ml	2.14 (1.31-3.53)	< 0.001	
IL-10			
0 pg/ml	1		1.04 (0.30)
0.01 – 94 pg/ml	1.20 (0.67-2.13)	0.51	
> 94 pg/ml	1.28 (0.73 – 2.22)	0.35	

Se realizó el análisis estratificado para controlar la confusión que podría generar la IL-10 para cada concentración y su riesgo para Isquemia silente (tabla 11) observándose que actúa como confusor en IL-6, Interferón gamma y VCAM y no así para el resto de los marcadores ya que en estos no hubo variación en los riesgos.

TABLA 11 RM CRUDAS Y AJUSTADAS POR IL-10		
Variabes	RM (IC 95%)	RM en presencia de IL-10
VCAM		
0-229 pg/ml	1	<i>1</i>
230 - 321 pg/ml	5.24 (2.56-11.03)	<i>3.13 (1.63-6.16) < 0.001</i>
> 321 pg/ml	10.9 (5.86-20.85)	<i>11.46 (6.05-21.89) < 0.001</i>
INTERFERON GAMMA		
0 ng/ml	1	<i>1</i>
0.01 – 165 ng/ml	1.09 (0.57-2.07)	<i>0.95 (0.45-1.97) 0.98</i>
> 165 ng/dl	2.42 (1.34-4.36)	<i>2.33 (1.23-5.36) 0.01</i>
E-SELECTINA		
0-24ng/ml	1	<i>1</i>
25 - 58 ng/ml	1.67 (0.93-3.01)	<i>1.67 (0.93-3.01) 0.09</i>
> 58	5.63 (3.26-9.78)	<i>5.61 (3.25-9.76) < 0.001</i>
IL-6		
0 pg/ml	1	<i>1</i>
0.01 -10 pg/ml	1.99 (1.17-3.37)	<i>2.22(1.2 – 4.0) < 0.01</i>
> 10	5.55 (3.34-9.25)	<i>7.92 (4.5 – 17.1) < 0.001</i>
RESISTINA		
0 – 7 pg/ml	1	<i>1</i>
8 – 14 pg/ml	1.04 (0.61-1.80)	<i>1.06 (0.61-1.82) 0.94</i>
> 14 pg/ml	2.66 (1.62-4.36)	<i>2.81 (1.70-4.64) < 0.001</i>
ICAM		
0- 188 pg/ml	1	<i>1</i>
189 - 255 pg/ml	1.27 (0.75-2.14)	<i>1.28 (0.76-2.16) 0.39</i>
> 255 pg/ml	2.14 (1.31-3.53)	<i>2.14 (1.30-3.53) < 0.01</i>
IL-10		
0 pg/ml	1	-----
0.01 – 94 pg/ml	1.20 (0.67-2.13)	
> 94 pg/ml	1.28 (0.73 – 2.22)	

En el análisis multivariado, (tabla 12) se construyó un modelo de Regresión logística, en el cual participaron todas las variables clásicas de control metabólico, toxicomanías, sociodemográficas y los marcadores de inflamación obteniéndose como las que explican mejor el modelo la VCAM, Eselectina, IL-6, Resistina, Tiempo de evolución de Diabetes y la Edad, tomando en cuenta su estimador puntual, IC 95% y P.

TABLA 12 ANÁLISIS MULTIVARIADO		
Variables	RM (IC 95%)	p
VCAM		
0-229 pg/ml	1	
230 - 321 pg/ml	3.05 (1.54-6.03)	< 0.001
> 321 pg/ml	11.31 (5.57-22.94)	< 0.001
E-SELECTINA		
0-24ng/ml	1	
25 - 58 ng/ml	1.01 (0.53- 1.94)	0.07
> 58 ng/ml	2.90 (1.54-5.44)	< 0.001
IL-6		
0 pg/ml	1	
0.01 -10 pg/ml	2.65 (1.39-5.07)	< 0.001
> 10 pg/ml	8.11 (3.58-18.40)	< 0.001
RESISTINA		
0 – 7 pg/ml	1	
8 – 14 pg/ml	1.52 (0.82-2.80)	< 0.001
> 14 pg/ml	1.85 (0.99-3.48)	< 0.001
Tiempo de evolución de diabetes		
< 10 años	1	
>10 años	1.72 (1.35-2.76)	0.04
Edad		
40-49	1	
50-59	1.77(0.78-4.00)	0.16
60-69	3.29 (1.47-7.37)	0.04
>70 años	4.09 (1.78-11.20)	0.03

DISCUSIÓN

La distribución de la edad y sexo en la muestra estudiada fue muy homogénea tanto para los casos como para los controles, misma que se asemeja cuando obtenemos esas mismas frecuencias en los 523 pacientes de la muestra; la edad media para ambos grupos oscila en los 59 años de edad, no así la edad diagnóstica de diabetes que es dos años más tardía en los casos (51 años) y el tiempo de evolución también es dos años mayor en los casos (10 años) que en los controles, el sexo se distribuyó de igual forma (65% de participación femenina y 35% de masculina); en cuanto a los resultados de las frecuencias simples son similares a los reportados en la literatura a otros estudios donde se observan frecuencias de descontrol metabólicas altas en los distintos parámetros bioquímicos para estos pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los antecedentes heredofamiliares fueron prácticamente iguales para ambos grupos, debido a que todos los sujetos son diabéticos; la comorbilidad fue ligeramente mayor en los casos que en los controles, y esto habla posiblemente del mayor deterioro en la salud de estos; de igual forma en los hábitos de fumar y beber, los resultados son muy similares, aunque hay una ligera inclinación por estos para los controles, debiéndose tal vez a que no se sienten tan comprometidos a un mejor cuidado.

El control metabólico para ambos grupos se ve muy afectado pues alcanza porcentajes de descontrol de casi el 70% y solo un punto porcentual están mejor controlados los casos que los controles, refiriéndonos al escaso compromiso de la mayor parte, ante su enfermedad, el parámetro mejor controlado en los casos es la tensión arterial diastólica (92.8%) seguida por las HDL (73%) y la menos controlada es el colesterol (86.8%), y para los controles los parámetros mejor y peor controlados son los mismos, con porcentajes muy similares.

En el análisis bivariado, se observan en los parámetros de control metabólico riesgos significativos en el caso de la hipertensión arterial y en los sociodemográficos solo la edad; pero en cuanto a los marcadores de inflamación, se nota considerablemente un riesgo mayor de tener isquemia silente conforme aumentan las concentraciones séricas de cada uno de ellos, y mostrándose un claro gradiente biológico que se confirma con la X^2 de tendencia, pero pasando al análisis multivariado, los únicos marcadores de inflamación que explican el modelo son la IL-6, VCAM y E-selectina junto con la edad.

Los resultados obtenidos coinciden con los encontrados en el estudio de Reilly, de Cádiz, España en el 2004 y en el de Gómez-Fernández, en Cuba, 2003 principalmente con la importancia de la VCAM y E-selectina, sin embargo, en esos estudios se observan menores niveles detectados y no proponen puntos de corte para determinar dichos marcadores en detecciones futuras; lo cual con este estudio podemos hacerlo.

Así mismo, podemos proponer los puntos de corte encontrados en terciles, a manera de concentración baja, media o alta para cada uno de los marcadores estudiados.

Es importante resaltar que para futuras investigaciones sobre esta misma línea se tome en cuenta el tratamiento que llevan los pacientes con diabetes como influyen en el efecto de los marcadores de inflamación, ya que se ha atribuido a las distintas sustancias como las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis en combinación con otros los bloqueadores de la vía renina-angiotensina-aldosterona un papel protector y disminución del estrés oxidativo e inflamación ya que al controlar los parámetros bioquímicos clásicos se disminuye la expresión de moléculas proinflamatorias y el funcionamiento endotelial y por ende esa inflamación errática y aberrante que genera la aterosclerosis.

CONCLUSIONES

Se observó una homogeneidad entre los casos y los controles, tanto la distribución de sexos y la edad fueron muy parecidos, (en ambos grupos casi el 40% de los participantes fueron hombres y poco más del 60% fueron mujeres, en cuanto a la edad media en los casos fue de 59.1 ± 9.1 y en los de controles 58 ± 9.2). Se conformo un índice de control metabólico con las variables glucosa, colesterol, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, HDL y LDL con lo que se pudo determinar que existe un mayor descontrol metabólico en los casos (69%) que en los controles (46%).

Los parámetros bioquímicos no mostraron tanta importancia para el riesgo de isquemia, salvo el hecho de tener hipertensión arterial como enfermedad asociada, al parecer es parte ya de un estilo de vida de esta enfermedad que esta en proceso de mejorar con el tiempo.

Las Razones de momios encontradas en el análisis bivariado fueron en su mayoría significativas mostrando riesgo para las mayores concentraciones de los marcadores de inflamación y la isquemia: E-selectina > 58 ng/ml RM 5.63 IC 95% (3.26-9.78) y $P < 0.001$, Interferon gamma > 160 ng/ml RM 2.42 IC 95% (1.34-4.36) $P < 0.001$, Resistina > 14 mg/dl RM 2.66 IC 95% (1.62-4.36) $P < 0.001$, ICAM > 255 pg/ml 2.14 RM (1.31-3.53) $P < 0.001$, VCAM > 321 pg/ml RM 10.9 IC 95% (5.86-20.85) $P < 0.01$, IL-6 > 10 pg/ml RM 5.55 IC 95% (3.34-9.25) $P < 0.001$, IL-10 > 94 pg/ml RM 1.28 IC 95% (0.73-2.22) $P 0.35$

También se aplico la X^2 de tendencia observándose valores muy significativos y mostrando un gradiente biológico muy evidente.

En el análisis multivariado, el modelo que mejor explica la presencia de la isquemia silente miocárdica fue aquel en donde participaron las variables categóricas de los niveles séricos de todas los marcadores de inflamación, los parámetros bioquímicos de control, la edad y el tiempo de evolución de la diabetes; y dentro de estas variables las que contribuyen a explicarlo son:

VCAM con RM 11.31 IC 95% (5.57-22.94) y $P < 0.001$; la IL6 con RM 8.01 IC 95% (3.58-18.40) y $P < 0.001$; la E-selectina con RM 2.90 IC 95% (1.54-5.44) y $P < 0.001$; la Resistina con RM 1.85 (1.01-2.80) y $P 0.05$; el tiempo de evolución de padecer diabetes > 10 años con RM 1.7 y $P 0.04$ y la edad en sus dos ultimas categorías con RM 3.2 (1.47-7.37) y $P 0.01$ y RM 4.47 IC 95% (1.78-11.20) y $P < 0.001$ respectivamente.

Así, los marcadores de inflamación pueden ser parámetros útiles para monitorear el estado metabólico de un paciente con diabetes y determinar el riesgo de desarrollar isquemia miocárdica.

Los marcadores de inflamación contribuyen a explicar que el fenómeno de la isquemia silente miocárdica está relacionada a un proceso inflamatorio endotelial causado la condición de el descontrol metabólico en el paciente con diabetes mellitus.

11.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

11.1 Consentimiento informado: Se contó con la autorización del paciente para su participación en el estudio a través de la respectiva carta de consentimiento informado.

11.2 Riesgo: En base a la Ley General de Salud en su artículo 100, y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la salud artículo 17 fracción III, el presente estudio se considera de Riesgo Mayor al Mínimo.

Este estudio contara con consentimiento informado de los pacientes y se apega a las consideraciones éticas vigentes, asegurándose la confidencialidad de los datos.

14.- ANEXOS

14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted esta siendo invitado a participar en forma voluntaria en un Studio epidemiológico llamado “Asociación entre marcadores de inflamación con isquemia silente miocárdica en pacientes con diabetes mellitas tipo 2” por que usted es un paciente diabético que pertenece a esta unidad hospitalaria y dentro de sus estudios de control se le harán pruebas para detectar isquemia cardiaca llamada Holter, y pruebas de sangre para detectar otros factores llamados marcadores de inflamación que podrían relacionarse a este evento. El estudio se llevara a cabo en este hospital.

Si usted acepta participar en este estudio se le realizará la prueba Holter, que consiste en un monitoreo cardiaco durante 24 hrs. con un aparato electrónico que llevara consigo, ajustado a su tórax, junto con electrodos fijados con cinta adhesiva, y que durante esas 24 hrs. usted no podrá bañarse; por otro lado también se le harán pruebas de laboratorio que consisten en tomarle una muestra sanguínea en ayunas y que nos facilite también una muestra de la primera orina de la mañana del dia en que se le programen estas pruebas. Y por último contestar un cuestionario encaminado a recabar información a todos los aspectos de su diabetes.

Las pruebas de laboratorio se analizaran en el hospital de especialidades del CMSXXI en el laboratorio de bioquímica.

BENEFICIOS:

Si usted acepta participar en este estudio se identificara como va evolucionando su diabetes y si esta ha llegado a complicarse con alguna entidad isquémica en su corazón, y si esto se encuentra, se le notificará e a su medico tratante para que este tome las medidas pertinentes en su tratamiento, estudio y control de la enfermedad.

RIESGOS O MOLESTIAS:

Con el estudio de Holter tendrá la molestia de sentir la adhesividad de la cinta que fijara los electrodos a su tórax y no podrá bañarse en 24 hrs. y en cuanto a las pruebas sanguíneas, será punción que se hará en su brazo para obtenerla.

EXPEDIENTE:

La información que resulte de su participación en esta investigación que pueda ser importante para sus necesidades de manejos médicos actuales o futuras se le entregará a usted para que las entregue a su médico tratante y este las coloque en su expediente.

COSTOS Y PAGOS:

Su participación no tendrá costo alguno para usted.

CONFIDENCIALIDAD:

En este estudio, su médico tomará nota de sus datos generales manteniéndose esta información en estado confidencial ya que ira a su expediente.

DERECHOS LEGALES Y FIRMAS:

Usted recibirá una copia de este documento, y de ninguna manera esta renunciando a sus derechos legales al firmarlo.

Su firma abajo indica que usted acepta participar en este estudio.

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del testigo

Dirección

Parentesco

Confirmando que le he explicado a este paciente la naturaleza y propósito, así como los beneficios y riesgos de los procedimientos del estudio.

Fecha

Firma del investigador

3.- BIBLIOGRAFÍA

1. Tibibiazar R, Edelman SV. Silent Ischemia in people With Diabetes,. Clinical Diabetes. 2003
2. Weiner DA, Ryan TJ, Parson L, et al. Significance of Silent Myocardial Ischemia During Exercise Testing in Patients with Diabetes Mellitus: A Report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Am J Cardiol 1991; 68:729-734.
3. Cohon PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 2003; 108: 1263-1277.
4. Montoya C. Celular Inflammatory process; adhesion molecules and chemokines. Rev As Al Inm 2006
5. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. 111(7):932-939 Feb 2005
6. Macías C, et al. Endothelial Adhesion Molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in Patients with Acute Coronary Syndrome Rev Esp Cardiol 2003; 56: 137 – 144
7. Natarajan R, Nadler J. Lipid Inflammatory Mediators in Diabetic Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24:1542-1548
8. Gómez-Fernández P. Marcadores de inflamación vascular en la diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial y albuminuria Nefrology. 2004 Vol. XXIV; 1
9. Conti CR: Silent Cardiac ischemia. AHA Prevention September 2002; 17(15): 537-42.
10. Topol EJ: Texbook of Cardiovascular Medicine. Second Edition. Lippincott Williams-Wilkins 2002: 1425-32.
11. Francis Q, Thomas K, Sandeep N, Clifford K: Silent Myocardial Ischemia: Concepts and Controversies. Am J Med 2004; 116: 112-118.
12. Boon D, Van Goudover J, Piek J, Gert A. ST Segment Depression Criteria and the Prevalence of Silent Cardiac Ischemia in Hypertensives. AHA Inc. Scientific Contributions. March 2003; 41(3): 476-81.
13. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Thomas K, Sandeep N, Clifford K. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Circulation 1994; 90: 1168-1176.
14. Stern S. Angina Pectoris Without Chest Pain: Clinical Implications of Silent Ischemia. AHA Clinician Update 2002; 106(15): 1906-08.
15. Schartz R, Jackson W, William G, Celio P, Richardson L, Hickman J. Accuracy of Exercise Thallium-201 Myocardial Scintigraphy in Asymptomatic Young Men. Circulation 1993; 87: 165-172.
16. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. Am J Cardiol 1991; 67:1073-8.
17. Deedwania P, Carbajal E. Silent myocardial ischemia. A Clinical perspective. Arch Intern Med 1991; 151: 2373-2382.
18. Alameda F, Thomas K, Sndeeep J. Silent Myocardial Ischemia: Concepts and Controversies. Am J Med 2004; 116: 112-118.
19. Deewania P. Asymptomatic ischemia during predischage: Holter monitoring predicts poor prognosis in the post-infarction period. Am J Cardiol 1993; 71: 859-861.

20. Brown K. Management of unstable angina: The role of noninvasive risk stratification. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S164-168.
21. Sowers JR. Hypertension in Type II Diabetes: Update on Therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1:41-7.
22. Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 4C):40-7.
23. Guido-Lastra G., Camila M. Manrique, Guido-Lastra L. Cardiometabolic syndrome Inflammation, adipose tissue, insulin resistance and atherogenesis the puzzle grows *Acta Med Colomb* 2005 vol.30; 3 Bogotá July/Sept.
24. Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 2005, 352:1685-1695.
25. Wick G, Knoflach M y XU Q. Autoimmune and Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis. *Annual Reviews Immunology* 2004 22: 361-403
26. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiological Scandinavian* 2001, 173: 35-43.
27. Getz G. Immune function in atherosclerosis. *Journal of Lipid Research* 2005, 46: 1-10.
28. Ewing DJ, et al. Assessment of Cardiovascular Effects in Diabetic Autonomic Neuropathy. *1980 An Int Med*
29. Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;111:2291-8.
30. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004;117:109-17
31. - Kensuke E. Clinical Importance of Endothelial Function in Arteriosclerosis and Ischemic Heart Disease *Circ J* 2002; 66: 529 –533
32. Nogueiras R. Resistina: Una Nueva Hormona Expresada en el Tejido Adiposo. *Revista Española de Obesidad* 3(4):1942-11, 2005
33. Pearson T, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003, 107: 499-511.
34. Martin M, Hartge GE, Thomas U, Ulrich K. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:84–8
35. Harridson D. The shear stress of keeping arteries clear. *Nature Medicine* 2005, 11: 375-376.
36. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine* 1999, 340 (2):115-126.
37. Paul A, Ko K, Li L, Yechoor V, Mccrory M, Szalai A, Chan L. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in Apolipoprotein Edeficient mice. *Circulation*. 2004, 109: 647- 655.
38. Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M. Early Upregulation of Endothelial Adhesion Molecules in Obese Hypertensive Men. *Hypertension* 1999;34:568-573
39. Brien K, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 1993, 92: 945–951.

40. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251:788 – 791.
41. Richardson M, Hadcock SJ, DeReske M, Cybulsky MI. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:760 –769.
42. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes*. 2000;49: 485–491.
43. Omi H, Okayama N, Shimizu M, Okouchi M, Ito S, Fukutomi T, Itoh M. Participation of high glucose concentrations in neutrophil adhesion and surface expression of adhesion molecules on cultured human endothelial cells: effect of antidiabetic medicines. *J Diabetes Complications*. 2002; 16:201–208.
44. Kouroedov A, Eto M, Joch H, Volpe M, Luscher TF, Cosentino F. Selective inhibition of protein kinase C β 2 prevents acute effects of high glucose on vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*. 2004;110:91–96
45. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans *Circulation* 111(7):932-939 Feb, 2005
46. Gómez-Fernández P, Ruiz A, Conde MR, Campos R, Vargas JC, Almaraz M. Marcadores de inflamación vascular en la diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial y albuminuria *NEFROLOGÍA*. Vol. XXIV. Número 1. 2004
47. Macías C, Villaescusa R, Del Valle L, et al. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 137 - 144
48. Kwang Kon Koh, et al Does reserval of oxidatives estress and inflammation provide vascular protection? *Cardiovascular Research* (2009) 81, 649-659