



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80**

**TESIS**

**ACTIVIDAD DE LA MIELOPEROXIDASA Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN  
INDIVIDUOS CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM2**

**PRESENTA**

**RIVERA RODRÍGUEZ MIREYA  
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**ASESORA DE TESIS  
Dra. Anel Gómez García  
Doctora en Ciencias**

**COASESOR  
Dr. Cleto Álvarez Aguilar  
Especialista en Medicina Familiar**

**Morelia Michoacán, febrero 2013.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
DELEGACIÓN MICHOACÁN  
JEFATURA DELEGACIONAL DE PRESTACIONES MÉDICAS"

**"Dictamen de Autorizado"**

FECHA 15/05/2007

**C. Anel Gómez García**  
**Investigador Responsable de Protocolo de Investigación en Salud**

**P R E S E N T E**

Le notifico que el protocolo de investigación que usted presentó ante el CLIS y cuyo título es:

**Actividad de la mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con antecedentes familiares de DM2.**

fue sometido a la evaluación del (los) Comité (s) Local (s) de Investigación en Salud (abajo mencionados), quien (es) de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**, habiéndose asignado el (los) número (s) de registro institucional siguiente (s):

Comité Local de Investigación en Salud Núm.	Unidad Sede del CLIS	No. de Registro
1602	H GRAL REGIONAL NUM 1	R-2007-1602-1

Atentamente

**Dr(a). Benigno Figueroa Núñez**  
Coordinador Delegacional de Investigación en Salud

**IMSS**

SECRETARÍA DEL AMPARO SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ  
COORDINADOR DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL

DR. LUIS ESTRADA SALAZAR  
COORDINADOR AUXILIAR DE EDUCACIÓN

DR. JUAN GABRIEL PAREDES SARALEGUI  
COORDINADOR AUXILIAR DE INVESTIGACIÓN

DR. RUBEN RICARDO GARCÍA JIMENEZ  
DIRECTOR DE LA UMF N° 80

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ  
COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UMF N° 80

DR. JOSÉ RAMÓN SARABIA RAMÍREZ  
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR  
UMF N°80



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

DR. VÍCTOR MANUEL FARIAS RODRÍGUEZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"  
UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

DR. RAFAEL VILLA BARAJAS  
COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR. IGNACIO CHAVEZ"  
UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

## **AUTORIZACIÓN DE PRESUPUESTO**

Este proyecto tuvo financiamiento por parte del Fondo de Investigación en Salud (FIS). Con número de folio del fondo: FIS/IMSS/PROT/C2007/029.

## **PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Este proyecto de investigación se ha presentado en:

- XII Jornadas de Medicina Familiar y Químicos.
- 3er Congreso del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Michoacán.
- XVIII Foro Norte de Investigación en Salud.
- XXI Foro Nacional de Investigación.
- XIII Jornadas Medicina Familiar y Químicos.

## **PROLOGO**

Este trabajo se realizo en la Unidad de Medicina Familiar No. 80 de Morelia Michoacán. Así como en el Centro de Investigación Biomédica de Michoacán.

### **ASESORA**

Anel Gómez García

Doctora en Ciencias

CIBIMI – IMSS

### **COASESOR**

Dr. Cleto Álvarez Aguilar

Especialista en Medicina Familiar

Maestro en Ciencias Médicas

### **COLABORADORES**

Carlos Gómez Alonso

Analista Matemático “A”

CIBIMI IMSS

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por haberme dado licencia de realizar una especialidad, por darme la inteligencia y fuerza necesaria para permanecer en ella, ya que sin su ayuda no hubiera podido haberla cursado.

Agradezco a la Virgen María, que siempre con su amor de madre infinito me acompaño en todos los momentos alegres y difíciles de este proceso de formación profesional.

A mi Asesora de tesis la Dra. en C. Anel Gómez García, por ser tan paciente conmigo, por explicarme paso a paso todo el proceso que conlleva realizar una tesis, por siempre estar pendiente de mi, de estar avanzando constantemente en este proyecto de investigación.

Así como también agradezco con todo mi corazón a mi Mamá María Edith por todo el apoyo que siempre me ha brindado, por todos sus consejos, su compañía, por siempre impulsarme para hacer de mi una mujer de provecho, no solamente en lo intelectual, sino sobre todo una mujer de Fe.

A mis hermanos de una manera especial a Irma por la paciencia que siempre me tuvo, por su cariño, comprensión, apoyo y el cuidado que tuvo en mi. A Francisco y su familia, a Fer, los quiero Mucho.

También quiero agradecer a mi abuelita Eva y mi abuelito Gil por todas sus oraciones, a mi madrina Helia, a todos mis tíos, tías, primos (as).

A Alejandro Mena, por esperarme, por toda su paciencia, por su ayuda y apoyo incondicional que siempre me ha tenido.

A mis compañeros de Residencia por su compañerismo, por ofrecerme su compañía, amistad y su alegría.

A todos Ustedes, les doy mi más sincera, Gratitud, de verdad **GRACIAS!**

## ÍNDICE

<b>I.</b>	Resumen.....	1
<b>II.</b>	Abstract.....	3
<b>III.</b>	Abreviaturas.....	5
<b>IV.</b>	Glosario.....	8
<b>V.</b>	Relación de Cuadros y Figuras.....	11
<b>VI.</b>	Introducción.....	12
<b>VII.</b>	Antecedentes.....	15
<b>VIII.</b>	Planteamiento del Problema.....	32
<b>IX.</b>	Justificación.....	34
<b>X.</b>	Objetivos.....	35
<b>XI.</b>	Material y Métodos.....	36
	a) Tipo de Estudio.....	36
	b) Tamaño de la Muestra.....	36
	c) Criterios de Selección.....	37
	d) Descripción de las Variables.....	38
<b>XII.</b>	Metodología y Procedimientos.....	45
<b>XIII.</b>	Análisis Estadístico.....	47
<b>XIV.</b>	Consideraciones Éticas.....	48
<b>XV.</b>	Resultados.....	50
<b>XVI.</b>	Discusión.....	62
<b>XVII.</b>	Conclusiones.....	66

**XVIII.** Sugerencias.....67

**XIX.** Referencias.....68

**XX.** Relación de Anexos.....78

Total de páginas: 84

## **I. RESUMEN**

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que se asocia a un incremento en el riesgo para tener enfermedad coronaria. Se conoce que los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 presentan un riesgo elevado de desarrollar dicha patología y cursan con resistencia a la insulina (RI). La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que participa en la promoción y/o propagación de la inflamación y el estrés oxidativo para la generación de aterosclerosis.

**Objetivo.** Investigar la asociación de la actividad de la MPO y RI en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2.

**Material y Métodos.** Estudio transversal comparativo en 84 individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2 divididos en dos grupos de acuerdo a la RI, grupo con RI (GRI, HOMA  $\geq$  2.5; n=43) y grupo sin RI (GNRI, HOMA  $<$ 2.5; n=41). Se les realizó historia clínica completa y colectó muestra de sangre venosa en ayuno para glucosa y perfil de lípidos (métodos enzimáticos colorimétricos), insulina, IL-6, TNF  $\alpha$ , MPO, glutatión reductasa (GRd), glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD) (ELISA). El análisis estadístico se realizó en el SPSS v. 18.0

**Resultados.** Los grupos GRI y GNRI fueron homogéneos en edad, IMC, CC y % grasa corporal ( $P > 0.05$ ). Se encontró diferencia entre grupos en la glucosa, insulina, SOD, MPO, TNF  $\alpha$ , IL-6 ( $P < 0.001$ ). Se encontró correlación positiva entre la MPO y RI ( $r = 0.344$ ;  $P = 0.002$ ); TNF  $\alpha$  con RI ( $r = 0.325$ ;  $P = 0.003$ ). En el análisis de regresión lineal se encontró que la MPO predice la RI [ $\beta$ : 0.273; t: 2.616;

P=0.011). En el análisis univariado, la MPO tuvo un RR de 2.355 favoreciendo la RI (IC 95%: 1.624-4.146).

**Conclusiones.** La MPO es un biomarcador pronóstico temprano para determinar RI en familiares de pacientes con DM2 además estos individuos cursan con incremento en la inflamación y estrés oxidativo que favorecen el daño en el endotelio vascular. Se requiere de intervenciones tempranas (farmacológicas y no farmacológicas) para retrasar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y prevenir la enfermedad cardiovascular propia del paciente con DM2.

**Palabras clave:** Mieloperoxidasa, Resistencia a la insulina, Familiares de pacientes con DM2, Inflamación, Estrés oxidativo, Enfermedad coronaria.

## II. ABSTRACT

**Introduction.** Mellitus Diabetes type 2 (DM2) is a disease associated to an increase to have a coronary disease. It is known that first grade DM2 patient's relatives have a high risk to develop such pathology and have insulin resistance (IR). Myeloperoxidase (MPO) is an enzyme which participates in developing and/or spread of swelling and oxidative stress due to generation of atherosclerosis.

**Objective.** To investigate the association of MPO activity and IR in individuals with family history of DM2.

**Material and Methods.** Cross-sectional study in 84 individuals with family history of DM2 divided in two groups according to IR, group with IR (GIR, HOMA  $\geq$  2.5; n=43) and group without RI (GNIR, HOMA  $<$ 2.5; n=41). Complete clinical history was realized and a venous blood sample was collected for measuring glucose and lipids profile, (colorimetric enzymatic methods), insulin, IL-6, TNF  $\alpha$ , MPO, glutathione reductase (GRd), glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) (ELISA). Statistical analysis was done in SPSS v 18.0

**Results.** GIR and GNIR groups were homogeneous in age, BMI, waist and body fat percent ( $P>$ 0.05). Glucose, insulin, SOD, MPO, TNF  $\alpha$ , IL-6 ( $P<$ 0.001) were different between groups. Positive correlations between MPO and RI ( $r=$ 0.344;  $P=$ 0.002) and, TNF  $\alpha$  with RI ( $r=$ 0.325;  $P=$ 0.003) were founded. In the analysis of lineal regression, MPO predicts IR [ $\beta$ : 0.273;  $t$ :2.616;  $P=$ 0.011). In the univariate analysis, MPO had a RR of 2.355 on favor of IR (IC 95%: 1.624-4.146).

**Conclusions.** MPO could be considered as a biomarker early predictor to determine IR in relatives of patients with DM2; moreover, individuals with history family of DM2 have an increase on the inflammation and oxidative stress parameters that stimulates damage on the vascular endothelium. Early interventions are required (pharmacological and non pharmacological) to delay alteration on glucose metabolism and to prevent cardiovascular disease related to DM2 patient.

**Keywords.** Myeloperoxidase, Insulin Resistance, Individuals with family history of DM2, Inflammation, Oxidative Stress, Coronary Disease.

### **III. ABREVIATURAS**

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AGEs: Productos finales de Glicosilación no Enzimática

AGL: Ácidos Grasos Libres

AHF: Antecedentes Heredofamiliares

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero

ATP-III: Programa de Tratamiento para los Adultos versión 3

CC: Circunferencia de Cintura

CIBIMI: Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

cm: Centímetros

CT: Colesterol Total

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

EVC: Enfermedad Cardiovascular

EIA: Ensayo Inmunométrico

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción ligado a enzimas

EO: Estrés Oxidativo

EROs: Especies Reactivas de Oxígeno

GNRI: Grupo No Resistente a la Insulina

GPx: Glutación Peroxidasa

GRd: Glutación Reductasa

GRI: Grupo Resistente a la insulina

GSH: Glutación Reducido

GSSG: Glutación Oxidado

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

HGR: Hospital General Regional

HOMA: Valoración Modelo Homeostático.

HTA: Hipertensión Arterial Sistémica

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de Hidrógeno

IC: Intervalo de Confianza

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de Masa Corporal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

ITGA: Intolerancia a la Glucosa de Ayuno

kg: Kilogramos

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

LDLox: Lipoproteínas de Baja Densidad oxidadas

L-OOH: Lipoperóxido

LPL: Lipoproteína lipasa

mg/dl: Miligramos sobre decilitro

mL: Mililitros

mmHg: Milímetros de mercurio

MPO: Mieloperoxidasa

m<sup>2</sup>: Metros cuadrados

n: Número

NADPH: Nicotinamín Adenin Dinucleótido Reducido

NCEP: Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los Estados Unidos

NF-kb: Factor Nuclear kappa-b

nmol/min/mL: Nanomol sobre minuto sobre mililitros

O<sub>2</sub><sup>°</sup>: Radical Superóxido

p=: p valor

pg/mL: Picogramos sobre mililitro

PIC: Proceso Inflamatorio Crónico

r: Correlación Lineal de Pearson

RR: Riesgo Relativo

RI: Resistencia a la Insulina

RL: Radical Libre

Se: Selenio

SOD: Superóxido Dismutasa

SPSS: Statistical Package of Social Sciences

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TG: Triglicéridos

TNF  $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$

UI: Unidades Internacionales

UMF: Unidad de Medicina Familiar

v: Versión

VLDL: Lipoproteínas de muy Baja Densidad

%GC: Porcentaje de Grasa Corporal

#### IV. GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Porcentaje de Grasa Corporal.** Es la parte del cuerpo no magra (es decir la no formada por músculos, huesos, órganos, sangre, etc.) constituida por tejido adiposo. Siendo un parámetro más exacto que el IMC para definir el estado de adiposidad de una persona.

**Índice de Masa Corporal.** Cifra que se utiliza para determinar el riesgo cardiovascular. Se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la talla en metros ( $IMC = \text{Peso} / \text{talla}^2$ ).

**Diabetes Mellitus:** Es una alteración metabólica que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica, lo que ocasiona alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos.

**Glucosa.** Es un hidrato de carbono que se encuentra en el plasma sanguíneo, siendo la principal fuente de energía para el organismo, se mide en mg/dl, su concentración es variable de acuerdo a la ingesta de alimento o el ayuno prolongado así como de la presencia o ausencia de otras hormonas siendo regulada principalmente por la insulina.

**Insulina.** Hormona intrínseca polipeptídica formada por 51 aminoácidos, secretada en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Interviene en el metabolismo de los carbohidratos, principalmente en el anabolismo de la glucosa.

**Resistencia a la Insulina.** Estado patológico en la cual los tejidos del organismo tienen la incapacidad de responder ante la acción de esta hormona, aumentando la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2. Por lo que es un indicador temprano

de esta patología.

**Factor de Necrosis Tumoral alfa.** Es una citoquina producida por la transcripción de la multiproteína factor nuclea kappa b. Es secretado principalmente por los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo. Posee múltiples funciones entre las que destacan su capacidad proinflamatoria, proaterogénica, favorecedora de RI y dislipemia, alterando la función adipocitaria y su poder de expansión.

**Interleucina-6.** Es una proteína de 185 aminoácidos, con un peso molecular de 21-28 kDa. Es producida por múltiples células: monocitos/macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, miocitos, adipocitos, células  $\beta$  pancreáticas y diversas células tumorales. Es una citoquina de acciones pleiotrópicas: es tanto pro como antiinflamatoria, favorece la lipólisis y es insulinosensibilizante o favorecedora de la RI, en función del tejido diana.

**Estrés Oxidativo.** Es una alteración bioquímica ocasionada por el desbalance en la producción de especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante, que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos, los cuales provocan deterioro y muerte celular.

**Mieloperoxidasa.** Es una hemoperoxidasa contenida principalmente en los eosinófilos. El incremento de la actividad de la MPO está presente en procesos patológicos asociándose con un aumento del riesgo al estrés oxidativo,

**Glutación Peroxidasa.** Enzimas que desempeña un importante papel en la defensa antioxidante por su localización en todos los órganos y tejidos, participa en las transformaciones de especies reactivas del oxígeno, catalizando la reducción del peróxido, para lo cual utiliza como agente reductor al glutatión

reducido.

**Glutación Reductasa.** Enzima que resulta de extrema utilidad para la defensa antioxidante; por su participación trascendente en los mecanismos para eliminar las especies reactivas del oxígeno. Cataliza la reducción del glutación oxidado a glutación reducido el cual será utilizado por la glutación peroxidasa para la reducción del peróxido y de lipoperóxidos, los cuales son especies reactivas del oxígeno.

**Superóxido Dismutasa.** Es una enzima antioxidante que se encarga de la remoción de los radicales superóxido producidos en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, convirtiéndolos en peróxido de hidrogeno. Siendo de esta manera una defensa ante el estrés oxidativo.

**Riesgo cardiovascular.** Es la probabilidad de padecer una enfermedad de tipo cardiovascular, por la asociación de múltiples factores predisponentes.

## V. RELACIÓN DE CUADROS Y FIGURAS

**Cuadro I.** Variables Clínicas y Antropométricas en los Familiares de Pacientes con DM2.

**Cuadro II.** Variables Bioquímicas en Familiares de Pacientes con DM2.

**Cuadro III.** Variables de Estrés Oxidativo e Inflamación en Familiares de Pacientes con DM2.

**Cuadro IV.** Modelo de Regresión Lineal con las Variables que Predicen la Resistencia a la Insulina.

**Figura 1.** Correlación entre MPO y RI en Familiares de Pacientes con DM2.

**Figura 2.** Correlación entre RI y TNF  $\alpha$  en Individuos con Antecedente Familiar de DM2.

**Figura 3.** Correlación entre TNF  $\alpha$  y MPO en Individuos con Antecedente Familiar de DM2.

**Figura 4.** Análisis de Riesgo Relativo de las Enzimas de Estrés Oxidativo y Parámetros de Inflamación en Individuos con Antecedente Familiar de DM2.

**Cuadro V.** Modelo de Regresión Lineal con las Variables que predicen el Riesgo Cardiovascular.

## **VI. INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que se asocia a un incremento en el riesgo para tener enfermedad coronaria y en la actualidad está adquiriendo el rango de pandemia en la mayoría de los países desarrollados.<sup>1</sup>

Se conoce que los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 presentan un riesgo elevado de desarrollar dicha patología a lo largo de la vida.<sup>2-3</sup> Existen estudios donde confirman que los familiares de pacientes con DM2 cursan con disminución de la función de la célula beta pancreática y resistencia a la insulina (RI).<sup>4-5</sup>

La RI se define como la disminución de la respuesta biológica de dicha hormona sobre sus tejidos blanco,<sup>6</sup> se considera uno de los factores etiopatogénicos fundamentales para el desarrollo de la DM2 e influye para la aparición temprana de proceso de aterosclerosis que desarrollan los pacientes cuando ya se diagnostican con DM2.<sup>7</sup>

La relación entre la RI y el proceso aterogénico es compleja por la interacción entre diversos genes predisponentes a la RI y otros que de forma independiente regulan el metabolismo lipídico y el endotelio vascular. Se conoce que el factor nuclear kappa-b (NF- $\kappa$ B) regula la expresión de los genes que codifican ciertas proteínas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y la Interleucina-6 (IL-6) que adicional a la RI, favorecen el proceso aterogénico.<sup>8</sup> El TNF  $\alpha$  es una citoquina producida principalmente por los monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo. Se considera un regulador importante de la sensibilidad a la insulina.<sup>9</sup>

Estudios *In vivo* han demostrado que el tejido adiposo de roedores obesos con RI y de humanos obesos produce significativamente mayor cantidad de TNF  $\alpha$  y la neutralización de este en roedores con RI produce un aumento de la captación de glucosa en respuesta a la insulina.<sup>10</sup> La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos de células, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, intermediando en la respuesta inflamatoria y de estrés,<sup>11-12</sup> por lo que la inflamación es una de las principales etapas implicadas en la evolución de la placa arteriosclerótica.

Existe evidencia de la asociación entre RI e inflamación medida por IL-6 en hombres, por lo que la IL-6 constituye una citocina que es independiente de mortalidad cardiovascular.<sup>12</sup>

Por otra parte, existen estudios donde reportan a la mieloperoxidasa (MPO) como una proteína participante en la promoción y/o propagación de la inflamación y el estrés oxidativo para la generación de aterosclerosis.<sup>13</sup> La MPO es una hemoperoxidasa derivada de los leucocitos,<sup>14</sup> que genera varios oxidantes reactivos que inician la peroxidación de los lípidos,<sup>15</sup> proteínas y ácidos nucleicos. Varios estudios en humanos con enfermedad coronaria inestable, DM2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia han demostrado una fuerte asociación de la MPO con enfermedad cardiovascular (ECV).<sup>16</sup>

La MPO participa en una variedad de eventos que están involucrados en la iniciación, propagación y complicaciones subsecuentes de la placa aterosclerótica, por lo que esta enzima representa blancos atractivos para el desarrollo de biomarcadores pronósticos tempranos para el inicio de intervenciones tempranas

para prevenir tanto el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (intolerancia a la glucosa y DM2) como la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Previamente se ha demostrado en estudios *in vitro* y clínicos<sup>17-18</sup> que la actividad de la MPO puede modificarse farmacológicamente con estatíνας por lo que sería importante analizar otro tipo de fármacos con mecanismos de acción diferentes que pudiesen cambiar la actividad de la MPO.

## VII. ANTECEDENTES

### RESISTENCIA A LA INSULINA

El concepto de resistencia a la insulina (RI), se introdujo en 1936. Se define como la disminución de la capacidad de la insulina para producir la respuesta fisiológica para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa; teniendo como consecuencia un incremento de la secreción de insulina con el fin de compensar la hiperglucemia. Cuando este mecanismo compensador resulta insuficiente se desarrolla la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La RI, es uno de los mecanismos etiopatogénicos que conducen a alteraciones que aumentan el factor de riesgo cardiovascular como son las alteraciones en el metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia, disminución de HDL), y la hipertensión arterial, por lo que su determinación es útil para la detección temprana de pacientes con riesgo cardiovascular.

Existen diferentes métodos para valorar la resistencia a la insulina. El que se empleó en esta investigación es la determinación de HOMA (homeostasis model assessment); es un modelo basado en la obtención de datos fisiológicos y formulaciones matemáticas que describen la relación entre la glucosa y la insulina. Consiste en calcular la relación de la insulinemia basal y la glucemia medidas en condiciones basales y ajustadas por una constante.

De tal manera que la formula es:  $HOMA = \frac{\text{glucosa (mg/dL)} \times \text{Insulina (UI/mL)}}{22.5}$ ; el resultado debe ser  $\leq 2.5$ , ya que una cifra mayor se considera que la persona es resistente a la insulina.

Este trastorno parece iniciar y concentrarse en el adipocito, habiendo una incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos, secundaria a una predisposición genética, alteraciones dietéticas, etc. Por lo que el incremento de la biodisponibilidad de ácidos grasos en el plasma conduce inicialmente a su utilización por parte de músculo esquelético, a expensas de una disminución en el consumo de glucosa, mientras que en el hígado resulta un potente estímulo para la producción de glucosa (gluconeogénesis). Además los niveles mantenidos de ácidos grasos a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para las células  $\beta$  pancreáticas, con lo que quedaría establecida la relación entre obesidad, resistencia a la insulina y DM2.

Otra sustancia que puede desempeñar un papel importante en la fisiopatogenia de la resistencia a la insulina es el factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ). Así, el adipocito es capaz de inhibir la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa, por lo que podría desempeñar un papel en la obesidad, puesto que su expresión se relaciona inversamente con la actividad de ésta. El TNF  $\alpha$  es, además, capaz de disminuir la función de la insulina in vitro, a través de la fosforilación de serina del receptor de la insulina. Esta fosforilación inhibe la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor, con el consiguiente bloqueo de la cascada de señalización<sup>19</sup> requeridas para que se incorpore la glucosa a los tejidos por lo que contribuye de esta manera en la RI.<sup>20</sup>

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Es una enfermedad la cual por su magnitud y trascendencia es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, con alta prevalencia en las personas mayores de 30 años principalmente en mujeres. También se reporta que es la primer causa de muerte en la población general, la segunda causa entre los adultos mayores de 65 años y es la causa más importante de micro y macroangiopatías,<sup>21</sup> por lo que está muy relacionada con el riesgo de padecer neuropatías, nefropatías, retinopatía y enfermedad cardiovascular.<sup>22</sup>

Es una enfermedad sistémica, crónica degenerativa, multifactorial por lo que interviene la predisposición genética y varios factores ambientales.

Tiene como característica la hiperglucemia crónica, esto debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, teniendo efectos adversos en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

La glucosa anormal en ayuno ( $\geq 100$  y  $< 126$  mg/dL) y la intolerancia a la glucosa (glucosa plasmática a las dos horas postcarga  $\geq 140$  y  $< 200$  mg/dL) son dos condiciones en las que los niveles de glucosa son más altos que los normales, sin llegar a hacer el diagnóstico de DM2, pero que son factores de riesgo para presentar esta enfermedad en un futuro corto si no se modifica el estilo de vida. Se hace el diagnóstico de DM2 cuando se tienen síntomas propios de esta patología como: (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida inexplicable de peso), y una prueba de glucosa plasmática causal  $\geq 200$  mg/dL. O cuando se tiene una glucosa plasmática en ayuno de 8 h  $\geq 126$  mg/dL, así como una glucosa plasmática postprandial  $\geq 200$  mg/dL. Se sabe que más del 30% de las personas tienen la

enfermedad sin aún estar diagnosticados, detectándose esta enfermedad cuando ya está presente alguna de sus complicaciones.<sup>23</sup> Por lo que la hiperglucemia crónica (característica bioquímica de esta enfermedad) es la condición fisiológica responsable del desarrollo de las complicaciones del paciente diabético, a través de diversos mecanismos bioquímicos que llevan a procesos como son el estrés oxidativo y la inflamación crónica.

### **PROCESO INFLAMATORIO**

La inflamación es una respuesta del organismo ante la exposición a agentes infecciosos, estímulos antigénicos o lesiones físicas que involucra a los sistemas nervioso, vascular e inmunológico. Inicialmente tiene una función homeostática de protección o defensa que se caracteriza por rubor, dolor, tumefacción, edema y falta de función en la zona afectada, no obstante si el proceso es ineficiente y se cronifica, se transforma en un proceso fisiopatológico que favorece el incremento de radicales libres (RL) y consecuentemente estrés oxidativo (EOx).

En el caso de la DM2, recientemente se ha señalado una relación fisiopatológica con el proceso inflamatorio crónico (PIC) por dos mecanismos, uno vinculado con la obesidad y la actividad endocrina del tejido adiposo y el otro que implica el desarrollo de la respuesta inmune por acción de los productos finales de glicosilación no enzimática (AGEs) al inducir la liberación de IL-6, TNF  $\alpha$ .

En este sentido, algunos autores han propuesto que el PIC constituye una alteración ligada a la obesidad y la DM2, considerando que el tejido adiposo además de ser una reserva energética, actúa como una glándula endocrina de alta

actividad, produciendo una amplia variedad de sustancias con efectos a distintos niveles en el organismo, entre los que se incluyen las citocinas proinflamatorias. Al respecto, además de secretar hormonas como la leptina, adiponectina, resistina y ghrelina, se ha demostrado que el adipocito sintetiza y secreta citocinas vinculadas con la inflamación como la IL-6 y el TNF  $\alpha$ .

El mecanismo por el cual se vincula al PIC con el desarrollo de DM ocurre a nivel molecular e implica a la resistencia a la insulina.

De este modo se sustenta la hipótesis que establece una relación fisiopatológica entre el PIC que caracteriza a la obesidad con el desarrollo de la DM, además de que existe una cantidad considerable de evidencias científicas que demuestran en distintas poblaciones este hecho y la relación con las complicaciones.<sup>24</sup>

Uno de estos estudios realizados en sujetos no diabéticos o en individuos con intolerancia a la glucosa o glucosa de ayuno alterada, muestran elevación de los reactantes de fase aguda, como: la proteína C reactiva, IL-6 y TNF  $\alpha$ , que se relacionaron positivamente con insulinoresistencia, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y triglicéridos. En general, los componentes del síndrome metabólico se relacionaron con elevación de marcadores de la inflamación.<sup>25</sup>

## **IL-6**

Es secretada por células como los fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, granulocitos, queratinocitos y células del estroma endometrial. Es una citocina que tiene una relación importante en la regulación de

la inflamación e inmunidad, y se considera un enlace entre el sistema endocrino e inmunológico.<sup>26</sup>

Los adipocitos contribuyen al 30% de los niveles circulantes de IL-6, siendo la aportación más alta en la grasa visceral que en la grasa subcutánea por lo que la IL-6 se encuentra directamente correlacionada con medidas como la circunferencia a la cintura, índice cintura cadera y el IMC.

La asociación entre medidas de sensibilidad a la insulina, y niveles elevados de IL-6 pueden predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en algunos casos.<sup>27</sup>

Se ha señalado que la IL-6 inhibe la señal de transducción de insulina en el hepatocito, lo cual causa resistencia a la insulina.<sup>28</sup>

También, se ha visto que la IL-6 podría ser el nexo de unión entre inflamación, obesidad, estrés oxidativo y enfermedad cardiovascular, proponiendo el papel de la IL-6 en la patogénesis de los trastornos coronarios, esto porque la IL-6 se expresa tanto al inicio de la formación de la placa aterosclerótica y en la formación del trombo al favorecer la liberación de proteína C reactiva, TNF  $\alpha$ ,<sup>29</sup> los cuales actúan directamente en la trombina para formación de fibrina, activación plaquetaria y estas dos forman el trombo.

### **TNF-ALFA**

Esta citoquina proinflamatoria fue identificada en 1985 por Old. Es producido por los macrófagos, así como también se sintetiza y expresa en otros tejidos como el músculo esquelético, cardíaco y el tejido adiposo,<sup>30</sup> en el cual se expresa su ARNm, esta expresión es mayor en el tejido adiposo subcutáneo que en el

visceral, la cantidad total producida está muy bien relacionada con la adiposidad corporal y la hiperinsulinemia.<sup>31</sup>

El TNF  $\alpha$  favorece la resistencia a la insulina al provocar la inhibición de la autofosforilación de los residuos de tirosina del receptor de insulina paso inicial para la captura de la glucosa, al estar inhibido este paso no se lleva a cabo toda la cascada de señalización necesario para la captura de la glucosa y por lo tanto, todo esto se traduce en resistencia a la insulina.<sup>32</sup>

## **ESTRÉS OXIDATIVO**

El oxígeno es esencial para la vida, pero posee una paradoja en los organismos aerobios. Ya que este elemento desempeña una función importante como aceptor terminal de electrones durante la respiración celular, por lo que constituye el punto de partida para un tipo de daño celular conocido como estrés oxidativo. El cual inicia de la siguiente manera: la mayor parte del oxígeno celular es reducido a través de reacciones enzimáticas, pero del 2-5 % escapa a esta reducción bivalente y elige la monovalente, y de ello resulta la formación de radicales libres de oxígeno (RLO), que no son más que átomos o moléculas que poseen un número impar o desapareado de electrones en su órbita más externa. Son muy inestables y pueden reaccionar con otras moléculas, entregando o recibiendo un electrón. Últimamente prefiere llamársele especies reactivas de oxígeno (EROs), para agrupar a algunos compuestos que como el peróxido de hidrógeno, no constituyen un verdadero radical libre, pero que, sin embargo, son muy reactivos.

Estas EROs son moléculas altamente reactivas que atacan constantemente al cuerpo humano mediante reacciones bioquímicas de REDOX, que ocurren como parte normal del metabolismo celular o por la exposición a factores ambientales,<sup>33</sup> dando lugar al daño o estrés oxidativo.

Definiendo al estrés oxidativo como la exposición de la materia viva a diversas fuentes que producen una ruptura del equilibrio que debe existir entre las sustancias o factores prooxidantes y los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas, y que ya sea por un déficit de estas defensas o por un incremento exagerado de la producción de especies reactivas del oxígeno, se da el estrés oxidativo. Todo esto trae como consecuencia alteraciones de la relación estructura-función en cualquier órgano, sistema o grupo celular especializado; por lo tanto se reconoce como mecanismo general de daño celular.<sup>34</sup>

### **Mieloperoxidasa**

Es una enzima distribuida ampliamente en el organismo, Agner en 1941 la aisló por primera vez, siendo sus fuentes principales los leucocitos, de estos los neutrófilos y monocitos fundamentalmente, así como también los macrófagos, encontrándose en estas células a nivel lisosomal, constituyendo el 2-5% de las proteínas de los neutrófilos.

Su biosíntesis se inicia a partir de una pre-pro-enzima, y la enzima activa se obtiene a partir de la maduración de la pro-enzima, lo cual se lleva a cabo en los lisosomas, en la fase promielocítica de la diferenciación del neutrófilo.

El aumento en su actividad se ha reportado en procesos inflamatorios, isquemia-reperfusión y en infecciones, esto en proporción directa con el número de neutrófilos infiltrados en el tejido, por lo que en base a su actividad se puede emplear como índice de migración leucocitaria y por tanto de estrés oxidativo;<sup>35</sup> ya que la MPO puede reaccionar con el  $H_2O_2$ , que si bien es cierto no es un radical libre, pero sí tiene una alta capacidad oxidante.

La unión de la MPO y  $H_2O_2$  puede tener como sustrato la L-tirosina produciendo el radical tirosilo, siendo este capaz de estimular la peroxidación lipídica, que transforma las LDL en LDLox (Lipoproteínas de baja densidad oxidadas), siendo estas partículas aterogénicas,<sup>36</sup> las cuales provocan alteración en la señal insulínica propiciando un estado de resistencia a la insulina.<sup>37</sup>

La mieloperoxidasa es un mediador de la aterosclerosis al promover la oxidación de las lipoproteínas y al participar en el proceso inflamatorio crónico, por lo que estas condiciones están interrelacionadas.<sup>38</sup>

Por otro lado la mieloperoxidasa se eleva y activa catalíticamente en las placas vulnerables vinculándose a factores que afectan el desarrollo y la estabilidad de la placa, por lo que en varios estudios ha sido considerada como una excelente candidata para la predicción de los síndromes coronarios agudos.<sup>39-40</sup>

## **Relación de la Hiperglucemia y el Estrés Oxidativo**

Se ha demostrado que existe un aumento de la producción de EROs y una disminución de las defensas antioxidantes en los sujetos diabéticos.

El desbalance entre las EROs y los antioxidantes es un elemento patogénico importante de la resistencia a la insulina, debido a que durante el estado de estrés oxidativo no se estimulan adecuadamente las vías de señalización mediados por esta hormona. Así, también se ha comprobado que existe una correlación entre el nivel de control metabólico y el grado de severidad del estrés oxidativo.

Se ha visto que la hiperglucemia favorece la producción de superóxido ( $O_2^{\circ -}$ ) mitocondrial, lo que ocasiona, entre otros efectos adversos, la activación de la vía de los polioles (vías de los hexosominas) y, consecuentemente, una disminución de NADPH, que constituye el cofactor de las enzimas generadoras de GSH. La oxidación de la glucosa, puede generar citotoxicidad mediada por un incremento de la generación de EROs y una disminución del GSH intracelular.<sup>41</sup>

Ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas, que conducen a la generación de otros metabolitos entre los cuales se encuentran RL de oxígeno. Estas rutas metabólicas son la ruta del sorbitol (o de la aldosa-reductasa), la de la glucosilación no enzimática de proteínas, la autooxidación de la glucosa, la modificación de la actividad de la proteincinasa C, la pseudohipoxia, el metabolismo alterado de lipoproteínas y la alteración vía citocinas.<sup>42</sup> Todas ellas son rutas vinculadas con la generación de especies reactivas de oxígeno,

vinculadas con el estrés oxidativo e implicadas en la iniciación y complicaciones de la DM2.

### **Relación del Proceso Inflamatorio y Estrés Oxidativo.**

La producción de especies reactivas a través de las vías metabólicas desencadenadas por la hiperglucemia pueden generar un PIC por estímulo directo de los RL al inducir daño tisular, generan producción de citocinas, infiltración de células migratorias de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, las cuales al ser estimuladas de forma sostenida propician el PIC.

### **Estrés Oxidativo y Enfermedad Cardiovascular**

El EO, juega un papel fundamental en cada una de las etapas de la aterosclerosis, siendo esta enfermedad vascular crónica un factor de riesgo importante para la ECV. Los efectos de las EROs sobre la función cardiovascular dependen de las concentraciones en que estas son producidas, ya que una producción moderada y controlada por agentes antioxidantes y una serie de cascadas de señalización intracelular compensan la producción de EROs, sin embargo una continua sobreproducción de estas especies ocasionan daño en los lípidos, proteínas, principalmente ocasionando alteraciones en sus vías metabólicas, alteraciones estructurales y funcionales, de esta manera instalando estados patológicos como las ECV.<sup>43</sup>

## **SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE**

Está constituido por un grupo de sustancias que al estar presente en concentraciones bajas con respecto al sustrato oxidable, retrasan o previenen significativamente la oxidación de este. Como sustrato oxidable se pueden considerar casi todas las moléculas orgánicas o inorgánicas que se encuentran en las células vivas, como proteínas, lípidos, hidratos de carbono y las moléculas de ADN. Los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar-interactuar más rápido con los radicales libres del oxígeno y las especies reactivas del oxígeno que con el resto de las moléculas presentes, en un determinado microambiente, membrana plasmática, citosol, núcleo o líquido extracelular. La acción del antioxidante es de sacrificio de su propia integridad molecular para evitar alteraciones de moléculas, lípidos, proteínas, ADN, etc., funcionalmente vitales o más importantes. Su acción la realizan tanto en medios hidrofílicos como hidrofóbicos. Actúan como eliminadoras (Scavengers), con el objetivo de mantener el equilibrio prooxidante/antioxidante a favor de estos últimos. Los antioxidantes exógenos (Vitamina A, E, C), actúan como moléculas suicidas, ya que se oxidan al neutralizar al radical libre, por lo que la reposición de ellos debe ser continua, mediante la ingestión de los nutrientes que los contienen.<sup>44</sup>

### **Superóxido Dismutasa**

Dentro de las defensas oxidantes esta la superóxido dismutasa (SOD) la cual se encarga de la remoción de los radicales superóxido producidos en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, convirtiéndolos en peróxido de hidrogeno que al

reaccionar con la enzima catalasa se forma agua, de esta manera se evita el daño celular.<sup>45</sup> El anión superóxido es el primer eslabón de la cadena de EROs. La velocidad de producción del superóxido y la actividad de la SOD definen una concentración estable de este radical libre, de tal manera que la velocidad de producción debe ser igual a la velocidad de utilización.<sup>46</sup>

### **Glutación Reductasa**

La glutatión reductasa (GRd) es una flavoenzima dependiente del nicotinamín adenín dinucleótido fosfato reducido (NADPH) que cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) el cual será utilizado por la glutatión peroxidasa (GPx) para la reducción del peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y de lipoperóxidos (L-OOH), los cuales son elementos tóxicos. Es decir, específicamente tiene una función de pivoteo en el estrés oxidativo.

La GRd permite mantener concentraciones de GSH en la célula ya que este es de utilidad en la recuperación de las vitaminas C (ácido ascórbico) y E (alfa-tocoferol) luego de participar en la eliminación de radicales libres generados *in situ* o a distancia. El GSH interviene además en la detoxificación de compuestos xenobióticos, el almacenamiento y transporte de cisteína, la regulación del balance redox de la célula, el metabolismo de los leucotrienos y las prostaglandinas, la síntesis de los desoxirribonucleótidos, la función inmunológica y la proliferación celular.

Por tanto, la alteración de la actividad de la GRd provocará disminución en las concentraciones de GSH dando lugar a un aumento en los niveles de especies reactivas del oxígeno.

La alteración de la actividad de la GRd y de los niveles de GSH por esta consecuencia se ha reportado en varios procesos patológicos y está asociada con un aumento del riesgo al estrés oxidativo.

Por lo que esta enzima juega un importante papel en la defensa antioxidante y debido a su presencia en los diferentes tejidos y órganos está involucrada en la fisiopatología de varias enfermedades.<sup>47</sup>

### **Glutación Peroxidasa**

La GPx fue encontrada en el eritrocito bovino por Millis en 1957, más tarde fue reportada en otros tejidos como el eritrocito humano.

La glutación peroxidasa es una enzima selenio (Se) dependiente que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) o lipoperóxido (L-OOH), utilizando como agente reductor el glutación reducido (GSH).<sup>48</sup>

Existen al menos 3 formas de GPx seleno dependientes: una forma intracelular o celular (GPx-c), una extracelular o plasmática (GPx-p) y otra con actividad específica para los fosfolipoperóxidos (GPx-PH) que por lo general está asociada a la membrana y aunque su actividad es la misma, poseen diferencias estructurales.<sup>49</sup>

La deficiencia de Se induce una baja actividad de GSH-Px, dejando la célula expuesta a la acción nociva de los metabolitos oxigenados reactivos, (que se producen durante el metabolismo aerobio), lo que produce alteraciones en la estructura de los lípidos, proteínas, polisacáridos, DNA y otras macromoléculas

celulares. No sólo se altera la funcionalidad celular sino también la estructura de organelos intracelulares como mitocondria, lisosoma, pared y estructura celular. Como producto de la deficiencia de Se, el estrés oxidativo se ha asociado con la presentación de algunas patologías.<sup>50</sup> Además, algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), el interferón (IFN) y la interleucina-1 (IL-1) son capaces de inhibir la actividad de la GPx.

Remacle y cols. (1992) desarrollaron un modelo teórico de interacción bioquímica entre las enzimas antioxidantes, de tal modo que hay una cooperación aditiva y sinérgica entre las enzimas antioxidantes, ya que la protección entre SOD y GPx es aditiva y entre GPx y CAT (Catalasa) es sinérgica.<sup>51</sup>

## **RIESGO CARDIOVASCULAR**

El riesgo cardiovascular es la probabilidad que tiene un individuo de padecer alguna enfermedad de tipo cardiovascular. El cálculo del riesgo de padecer enfermedad aterosclerosa sintomática es muy importante en la población asintomática puesto que la ausencia de síntomas no asegura la ausencia de enfermedad. Ya que en la mayoría de los casos estos factores no actúan en forma aislada sino que aparecen en la misma persona en diversas combinaciones que interactúan para favorecer la enfermedad cardiovascular.

Cuando el individuo ya ha tenido un evento cardiovascular no tiene sentido el cálculo de riesgo pues se le considera un individuo en riesgo máximo y debe recibir tratamiento.

Para el cálculo del riesgo cardiovascular global se han utilizado mayoritariamente las estimaciones que provienen del estudio Framingham, que recomienda el Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los Estados Unidos (NCEP) en su versión 3 del Programa de Tratamiento para los Adultos (ATP-III).<sup>52</sup> Este cálculo se hace por medio de una ecuación que calcula el riesgo coronario tanto de morbilidad como de mortalidad para los siguientes 10 años.

El estudio Framingham es un seguimiento de una cohorte que se inició en 1948 con una muestra original de 5209 hombres y mujeres con edades entre 30 y 62 años, del pueblo de Framingham en Massachusetts, Estados Unidos.<sup>53</sup>

Entre los factores de riesgo cardiovascular que se toman en cuenta en el estudio de Framingham, se encuentran la edad, el sexo, la presión arterial, el tabaquismo, colesterol total (CT), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la diabetes, obesidad, hipertrofia ventricular izquierda, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura.<sup>54</sup> En donde a cada uno de estas variables se le da una puntuación, y la suma de todas las variables en las tablas de Framingham nos determinan el factor de riesgo para enfermedad cardiovascular a 10 años.

La enfermedad cardiovascular tiene un origen multifactorial<sup>55</sup>. Por lo que los profesionales de la salud somos los encargados de identificar a las personas con factores de riesgo para presentar una enfermedad cardiovascular a corto o largo plazo y aplicar las estrategias adecuadas para prevenir el desenlace de un episodio agudo cardiovascular.

## **VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La prevalencia de DM2 en nuestro país en adultos a nivel nacional es del 14%, y es mayor en las mujeres, que en los hombres. En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción es de 13.5%. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia es de 19.2%.<sup>56</sup>

Casi una cuarta parte de los individuos tienen DM2 sin diagnosticar y un 40% de la población acude al módulo de Medicina preventiva de nuestra Institución para la detección de ésta patología.

Se conoce que los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 presentan un riesgo elevado de desarrollar DM2 y como consecuencia enfermedad cardiovascular. El riesgo de muerte por un acontecimiento cardiovascular en los pacientes con DM2 es de 2 a 4 veces mayor que en la población sin DM2.<sup>57</sup>

Por lo que con base a la asociación entre MPO, estrés oxidativo, inflamación<sup>58</sup> y resistencia a la insulina, se espera que la actividad de MPO podría servir para identificar individuos con un riesgo para adquirir en un futuro DM2 como son los familiares de pacientes con DM2.

Al poder identificar en este tipo de pacientes el riesgo de tener a futuro DM2 y enfermedad cardiovascular, se podrá hacer conciencia en la población para establecer más estrictamente cambios en el estilo de vida o intervenir de manera farmacológica de forma temprana para modificar la lesión endotelial por RI y disminución en la actividad de MPO. La cual por investigaciones previas se ha visto que ocasiona disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, siendo responsable de la disfunción endotelial, favoreciendo de esta manera al proceso

aterosclerótico y enfermedad cardiovascular. En varias investigaciones en personas con dolor torácico se ha visto que la MPO identifica a los pacientes con riesgo para evento coronario en los periodos siguientes de 30 días a 6 meses, aún en ausencia de necrosis del miocardio, esto porque es un indicador de placa vulnerable.

Por lo que en este trabajo se pretende investigar si la MPO es un factor pronóstico temprano para enfermedad cardiovascular en familiares de pacientes con DM2, aún siendo asintomáticos, pero que sin embargo, tienen factores de riesgo para enfermedad coronaria.

Por lo que las preguntas a investigar son:

¿Existe asociación entre la actividad de la mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2?

¿La MPO es un factor pronóstico temprano de riesgo para enfermedad cardiovascular en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2?

## **IX. JUSTIFICACIÓN**

Los familiares de pacientes con DM2 cursan en etapas tempranas con hiperinsulinemia<sup>4</sup>, factor de riesgo para el desarrollo de desórdenes que incluyen hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, dislipidemias y DM2 que son enfermedades prioritarias de nuestro sistema de salud.

Se pretende en el laboratorio del CIBIMI del IMSS en Morelia, Michoacán, la implementación de la técnica para cuantificar la actividad de la MPO para así poder establecer su posible relación con la RI y determinar si ésta enzima se puede establecer como factor pronóstico de enfermedad cardiovascular temprana en familiares de pacientes con DM2.

El beneficio de establecer la actividad de esta enzima como factor pronóstico es conocer en etapas tempranas el inicio de alteraciones en el metabolismo de la insulina y glucosa que podrían en un futuro lesionar la pared vascular y desarrollar a futuro enfermedad cardiovascular.

## **HIPÓTESIS**

La actividad de la mieloperoxidasa se asocia con resistencia a la insulina en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2.

## **X. OBJETIVOS**

### OBJETIVO GENERAL

Investigar la asociación de la actividad de la mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2.

### OBJETIVO ESPECIFICO

Establecer si la MPO es un factor pronóstico temprano de riesgo para enfermedad cardiovascular en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2

## XI. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Tipo de estudio

Transversal comparativo.

Población: Individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2 de la Unidad de Medicina Familiar N° 80 del IMSS en Morelia, Michoacán

### b) Tamaño de Muestra

Se calculó el tamaño de la muestra con base a la ecuación de estimación de diferencia de proporciones (tamaño de muestra para cada grupo).

Se estima que el 85% de los individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2 cursan con RI y 15 % de los mismos no tiene RI.

El tamaño de la muestra para cada grupo será de:

$$n = \frac{P_1 (100-P_1) + P_2 (100-P_2)}{e^2}$$

Donde:

$P_1$  = Proporción de individuos con antecedentes heredofamiliares con RI. (85%)

$P_2$  = Proporción de individuos con antecedentes heredofamiliares sin RI. (15%)

$e$  = Error estándar. (8%)

SUSTITUYENDO.

$$n = \frac{85(100-85) + 15(100-15)}{(8)^2} = \frac{85(15) + 15(85)}{(8)^2}$$
$$\frac{2550}{64} = 39.8 = 40 \text{ individuos por grupo}$$

**c) Criterios de selección**

Inclusión:

- Familiares de primer grado con antecedentes heredofamiliares de DM2.
- Edad entre 20 y 60 años.
- Con IMC > de 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Sin modificaciones en el peso corporal al menos 3 meses previos al ingreso del estudio.

No Inclusión

- Pacientes con diagnóstico ya conocido de DM2 y/o HTA.
- Que no deseen participar en el estudio.

Exclusión

- Pacientes que al momento del estudio resulten con diagnóstico de DM2
- Presencia de enfermedad crónica.
- Ingesta de medicamento que modifique las concentraciones de glucosa o de insulina.

**d) Descripción de las variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE
INDIVIDUOS CON AHF DE DM2.	Familiares de primer grado de los pacientes con DM2 presentan un riesgo elevado de desarrollar dicha patología a lo largo de la vida.	Cuantitativa
EDAD	Termino que se utiliza para hacer mención al tiempo que a vivido una persona.	Cuantitativa
GÉNERO	Se refiere al término masculino o femenino, de la persona que participa en el estudio.	Categórica
PESO CORPORAL	Es una magnitud vectorial, el cual se define como la fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad.	Cuantitativa
TALLA	Estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies a la parte superior del cráneo	Cuantitativa

	expresada en centímetros.	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Es un método que permite una clasificación sencilla, de la obesidad en grados, la fórmula para calcularlo es, peso corporal en Kg, dividido entre la talla en metros cuadrados.	Cuantitativa
% DE GRASA CORPORAL	Es la cantidad total de grasa ( es decir la esencial y la almacenada) que se encuentra en el cuerpo humano. El cual da un peso independiente del músculo y del agua corporal de la misma persona.	Cuantitativa
RIESGO CARDIOVASCULAR	Es la probabilidad que tiene un individuo de padecer alguna enfermedad de tipo cardiovascular.	Cuatitativo
GLUCOSA	Es un carbohidrato , el cual se obtiene tanto de los alimentos, como de su producción endógena en hígado y riñones por medio de la glucogenólisis y	Cuantitativa

	gluconeogénesis; su concentración plasmática normal oscila entre 70-100mg/dl, con variaciones transitorias mayores a después del consumo de los alimentos. <sup>59</sup>	
INSULINA	Es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.	Cuantitativa
COLESTEROL TOTAL	El colesterol es el principal esteroide del organismo humano y precursor de todos los demás esteroides corporales. Se encuentra formando parte de membranas celulares, lipoproteínas, ácidos biliares y hormonas esteroideas.	Cuantitativa
TRIGLICÉRIDOS	Los triglicéridos son el principal tipo de grasa transportado por el organismo. Recibe el nombre de su estructura química.	Cuantitativa

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD	Son aquellas lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Cuantitativo
LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD	Son macromoléculas circulantes derivadas del procesamiento lipolítico de las VLDL por acción de diversas lipasas extracelulares, principalmente la lipasa lipoproteica.	Cuantitativa
RESISTENCIA A LA INSULINA	Se define como la disminución de la respuesta biológica de dicha hormona sobre sus tejidos blanco. <sup>60</sup>	Cuantitativo
MIELOPEROXIDASA	Es una hemoperoxidasa que derivada de los leucocitos, <sup>61</sup> que genera varios oxidantes reactivos que inician la peroxidación de los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Participa en la promoción y/o propagación de la inflamación y el estrés oxidativo para la generación de	Cuantitativo

	ateroesclerosis. <sup>62</sup>	
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA	El TNF $\alpha$ es una citoquina producida principalmente por los monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo. Se considera un regulador importante de la sensibilidad a la insulina. <sup>63</sup>	Cuantitativo
INTERLUCINA-6	La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos de células, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, intermediando en la respuesta inflamatoria y de estrés. <sup>64</sup>	Cuantitativo
GLUTATIÓN REDUCTASA	Es una flavoenzima que cataliza la reducción del glutatión oxidado a glutatión reducido el cual será utilizado por la glutatión peroxidasa para la reducción del peróxido y de lipoperóxidos, los cuales son	Cuantitativo

	<p>especies reactivas del oxígeno.</p> <p>Esta enzima juega un importante papel en la defensa antioxidante y debido a su presencia en los diferentes tejidos y órganos está involucrada en la fisiopatología de varias enfermedades.</p>	
<p>GLUTATIÓN PEROXIDASA</p>	<p>La glutatión peroxidasa es una de las enzimas que participan en las transformaciones de especies reactivas del oxígeno, catalizando la reducción del peróxido o lipoperóxido, para lo cual utiliza como agente reductor al glutatión reducido. Esta enzima desempeña un importante papel en la defensa antioxidante por su localización en todos los órganos y tejidos, como parte del sistema antioxidante del glutatión, por lo que está involucrada en la fisiopatología de</p>	<p>Cuantitativo</p>

	varias enfermedades.	
SUPERÓXIDO DISMUTASA	La enzima que cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Debido a esto es una importante defensa antioxidante en la mayoría de las células expuestas al oxígeno.	Cuantitativo

## **XII. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS**

A cada paciente que reunió los criterios de inclusión se le dio cita en el consultorio de investigación de la UMF 80 del IMSS en Morelia, Michoacán en donde se les realizó una Historia Clínica completa acudiendo en ayuno de 8 a 12 h para las siguientes determinaciones:

1. Se pesaron y midieron a los pacientes en báscula con estadímetro previamente calibrada, con ropa ligera y sin zapatos, para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) con el índice de Quetelet.
2. Se les realizó la prueba de Bioimpedancia eléctrica para la estimación del % de grasa corporal, (Modelo TANITA TBF-215).
3. Se colectaron 13 mL de sangre venosa. Se sirvieron 7 mL en tubo sin anticoagulante (rojo) para la obtención de suero y se realizó la cuantificación de glucosa, insulina, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL) por métodos enzimáticos colorimétricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calcularon con la ecuación de Friedewald ( $LDL = CT - (HDL + TG/5)$ ).
4. Para IL-6 (Nº Cat 583361, Cayman Chemicals Company Ann Harbor, USA), TNF  $\alpha$  (Nº Cat KH3011, Invitrogen Corporation. Frederick, MD 21704 USA), Glutación Reductasa (Nº Cat 703202, Cayman Chemical Company. Ann Arbor, MI 48108), glutación peroxidasa (Nº Cat 703102, Cayman Chemical Company. Ann Arbor, MI 48108) y superóxido dismutasa (Nº Cat 706002, Cayman Chemical Company Ann Arbor MI 48108) fueron realizados por ELISA. Se sirvieron 3 mL de sangre en tubo con heparina litio (tapón verde) en donde se separó el plasma y

los neutrófilos para la determinación de la actividad de mieloperoxidasa. La actividad de la MPO se midió en el suero de los pacientes sin necesidad de purificar la muestra con un ensayo inmunométrico (EIA).

Una vez realizadas las determinaciones bioquímicas se estimó la resistencia a la insulina por el índice HOMA,<sup>65</sup> (valor normal  $\leq 2.5$ , cifras mayores se considera a la persona con RI), con lo cual se formaron 2 grupos uno con RI y otro sin RI.

Con base en los resultados de laboratorio y la historia clínica se estimó el riesgo para enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres sobre un período de 10 años con las tablas realizadas en base al estudio de Framingham,<sup>66</sup> (anexo 2), el cual clasifica el riesgo para enfermedad cardiovascular en muy bajo (hombres de -9 a -1 puntos; en mujeres -19 a -5 puntos), bajo (hombres de 0 puntos; mujeres de -4 a 0 puntos), moderado (hombres de 1 a 3 puntos; mujeres 0 a 2 puntos), alto (hombres de 4 a 12 puntos; mujeres de 3 a 12 puntos) y muy alto riesgo (hombres mayor de 13 puntos; mujeres de 13 a 23 puntos); esto en base a la suma de puntos que le da a cada una de las variables que condicionan factor de riesgo cardiovascular (sexo, edad, c-LDL, c-HDL, Presión sanguínea, Presencia o ausencia de DM2, hábito tabáquico).

### **XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se expresaron en promedio  $\pm$  desviación estándar. Se realizó prueba t de Student para muestras independientes para la comparación entre los grupos con RI y sin RI. Se realizó la correlación de Pearson para determinar la asociación entre las variables. Se utilizó un modelo de regresión lineal por el método de pasos sucesivos para evaluar el poder predictivo de las variables en estudio sobre la variable dependiente que fue la RI (objetivo general) y para el riesgo cardiovascular (objetivo específico). Se determinó el Riesgo Relativo de las enzimas de estrés oxidativo y parámetros de inflamación tomando como variable de riesgo la RI. Se estableció diferencia estadística significativa con  $P < 0.05$ . Los datos se analizaron en el programa computacional SPSS versión 18.0 para Windows.

#### **XIV. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de todos los aspectos en cuanto al cuidado que se deberá tener con la seguridad y bienestar de los pacientes se respeta cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su título segundo, capítulo 1, artículo 13, que a su lectura dice que “en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”. En el Artículo 14 de la misma Ley General de Salud menciona que “la investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: se ajustara a los principios científicos y éticos que la justifiquen, contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal”. En su Artículo 15 dice: “Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación. En el

Artículo 16 dice que “En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice”. Otro Artículo que se debe cumplir es el 17 donde “Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio”. Para efectos de este estudio y apegados a este reglamento, la investigación se clasifica en la siguiente categoría:

Categoría II. Investigación con riesgo mínimo: ya que se trata de un estudio transversal comparativo, en el cual se realizaron procedimientos comunes de exámenes físicos, diagnósticos de rutina y en este caso estudios de laboratorio.

A los participantes del estudio se les dio a firmar la carta de consentimiento informado por escrito una vez que se les explicó en qué consistía el estudio, y su participación.

Y para tener cumplimiento cabal de lo antes mencionado el estudio se sometió a aprobación por el comité local de ética e investigación otorgando el número de registro R-2007-1602-1.

## **XV. RESULTADOS**

Se captaron 98 participantes de la UMF 80 Morelia Michoacán, ninguno de ellos al ingreso del estudio se conocía con enfermedades crónicas (DM2 y/o HTA), todos ellos son familiares de primer grado de personas con DM2.

De estos se excluyeron a 14 participantes, 12 de ellos porque al momento de realizarles la historia clínica comentaron que tomaban medicamentos que pueden alterar las cifras de glucosa, colesterol y citoquinas proinflamatorias, y 2 porque al ingreso del estudio se detectó que tenían cifras de glucosa compatibles con el diagnóstico de DM2. Teniendo por lo tanto un total de 84 participantes.

Del total de los 98 participantes se detectaron a 2 con DM2 (2.3%), 18 (18.4%) con intolerancia a la glucosa (ITGA), y con glucosa normal a 78 (79.6%) participantes.

Con la determinación de HOMA se formaron dos grupos; el primer grupo con resistencia a la insulina (GRI) n= 43, el segundo grupo sin resistencia a la insulina (GNRI) n=41.

En el cuadro I se muestran las características clínicas y antropométricas en los grupos de estudio.

En el GRI la media de edad fue de  $39.6 \pm 1.48$  años de edad, en el GNRI la media de edad fue de  $38.37 \pm 1.57$  años de edad. La TAS y la TAD en ambos grupos oscila dentro del rango de normalidad, no habiendo diferencia estadística en ellos. En ambos grupos la CC es mayor de 90cm, ligeramente mayor en el GRI  $93.51 \pm 1.47$ cm y en el GNRI de  $90.49 \pm 1.65$ cm. La media de IMC en el GRI es de  $28.85 \pm 0.62$  Kg/m<sup>2</sup> y en el GNRI  $28.25 \pm 0.67$  Kg/m<sup>2</sup>. En cuanto al %GC en el GRI se tuvo una media de  $36.00 \pm 1.04$ %, en el GNRI  $34.39 \pm 1.26$ %.

Las características clínicas y antropométricas fueron semejantes en ambos grupos. En ninguna de estas variables se encontró significancia estadística.

**CUADRO I. VARIABLES CLÍNICAS Y ANTROPOMÉTRICAS EN LOS FAMILIARES DE PACIENTES CON DM2.**

VARIABLES	GRI n= 43	GNRI n=41	P
Edad (años)	$39.6 \pm 1.48$	$38.37 \pm 1.57$	0.568
TAS (mm/Hg)	$108.95 \pm 2.33$	$106.71 \pm 1.95$	0.465
TAD /mm/Hg)	$70.58 \pm 1.55$	$69.88 \pm 1.56$	0.751
C. Cintura (cm)	$93.51 \pm 1.47$	$90.49 \pm 1.65$	0.175
Peso (Kg)	$69.49 \pm 1.81$	$70.69 \pm 1.73$	0.635
Talla (m)	$1.56 \pm 0.01$	$1.58 \pm 0.01$	0.260
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$28.85 \pm 0.62$	$28.25 \pm 0.67$	0.512
%GC (%)	$36.00 \pm 1.02$	$34.39 \pm 1.26$	0.324

TAS: Presión arterial sistólica; TAD: Presión arterial diastólica; C. Cintura: Circunferencia cintura; IMC: Índice de masa corporal; %GC: Porcentaje de grasa corporal.

En el cuadro II se analizan las variables bioquímicas de los participantes, tanto del GRI como del GNRI.

**CUADRO II. VARIABLES BIOQUÍMICAS EN FAMILIARES DE PACIENTES CON DM2.**

VARIABLES	GRI n= 43	GNRI n= 41	P
Glucosa (mg/dL)	94.45±2.10	85.05±1.91	0.001
Colesterol (mg/dL)	194.18±5.71	195.17±6.59	0.909
Triglicéridos (mg/dL)	182.36±12.67	163.65±13.18	0.309
LDL (mg/dL)	128.07±5.73	135.47±6.16	0.382
HDL (mg/dL)	27.52±1.82	26.97±1.75	0.828
VLDL (mg/dL)	36.47±2.53	32.73±2.63	0.309
Acido Úrico (mg/dL)	4.57±0.11	4.58±0.13	0.952
Insulina (UI/mL)	18.44±0.97	9.55±0.26	0.0001
RI	4.28±0.24	1.99±0.05	0.0001

LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas alta densidad; VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad; RI: Resistencia a la Insulina.

En ambos grupos las concentraciones de glucosa se encontraron en rangos de la normalidad, pero la media del GRI fue de (94.45±2.10mg/dL), y en el GNRI (85.05±1.91mg/dL), con significancia estadística.

En el GRI con un total de 43 participantes, 13 (30.2%) de estos participantes presentaron intolerancia a la glucosa (ITGA) y 30 (69.8%) participantes con cifras de glucosa plasmática en ayuno normal. La media de colesterol total en el GRI fue de 194.18±5.71mg/dL, 15 (34.9%) de estos participantes tuvieron cifras de colesterol total mayor o igual a 200mg/dl, y 28 (65.1%) participantes de este grupo tuvieron niveles de colesterol total menor de 200mg/dl. En cuanto a los triglicéridos la media es de 182.36±12.67mg/dL, 27 (62.8%) participantes tuvieron cifras de triglicéridos mayor de 150mg/dl y 16 (37.2%) participantes con niveles de

triglicéridos menor de 150mg/dl. Para el LDL la media fue de  $128.07 \pm 5.73$  mg/dL, 26 (60.5%) presentaron cifras mayores a 120mg/dL, y 17 (39.5%) participantes con niveles menores de 120mg/dl. HDL tuvo una media de  $27.52 \pm 1.82$ mg/dL, VLDL con una media de  $36.47 \pm 2.53$ mg/dL, ácido úrico con media de  $4.57 \pm 0.11$ mg/dl. Para la insulina la concentración media en este grupo de participantes fue de  $18.44 \pm 0.97$ UI/mL por lo que se tiene una media de RI de  $4.28 \pm 0.24$

En el GNRI con un total de 41 participantes solo 3 (7.3%) de los participantes se les detectó ITGA, y 38 (92.7%) participantes con glucosa plasmática en ayuno normal. 19 (46.3%) de estos participantes tuvieron cifras de colesterol total mayores o iguales a 200mg/dL, y 22 (53.7%) con niveles de colesterol total menor de 200mg/dl, teniendo una media de  $195.17 \pm 6.59$ mg/dL, 20 (48.8%) participantes de este GNRI manejó cifras de triglicéridos mayores de 150mg/dl, 21 (51.2%) participantes con niveles de triglicéridos menores de 150,g/dl, con una media de  $163.65 \pm 13.18$ mg/dL. Para el LDL 25 (61%) de los participantes presentaron cifras por arriba de 120mg/dl, y 16 (39.0%) participantes con niveles menores de 120mg/dl, teniendo una media de  $135.47 \pm 6.16$ mg/dL. En cuanto al HDL su media fue de  $26.97 \pm 1.75$ mg/dL. Para el VLDL la media es de  $32.73 \pm 2.63$ mg/dL. El ácido úrico tuvo una media de  $4.58 \pm 0.13$ mg/dL. El valor medio de la insulina en este GNRI fue de  $9.55 \pm 0.26$ UI/mL, por lo que la media de la RI es de  $1.99 \pm 0.05$ .

Dentro de estas variables bioquímicas se encontró que hubo diferencia estadística significativa en la insulina y RI con un  $P=0.0001$ .

En el cuadro III se exponen las variables de estrés oxidativo e inflamación de los pacientes con familiares con DM2.

**CUADRO III. VARIABLES DE ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN EN FAMILIARES DE PACIENTES CON DM2.**

VARIABLES	GRI n= 43	GNRI n= 41	P
GRd (nmol/min/mL)	9.93±2.32	23.51±8.22	0.109
GPx (nmol/min/mL)	7.15±2.05	12.12±6.25	0.439
SOD (U/mL)	27.59±1.70	22.17±1.17	0.011
MPO (pg/mL)	325.10±25.31	191.57±16.26	0.0001
TNF α (pg/mL)	15.64±1.06	9.81±0.47	0.0001
IL-6 (pg/mL)	33.18±1.51	22.83±3.53	0.008

GRd: Glutación Reductasa; GPx: Glutación Peroxidasa; SOD: Superóxido Dismutasa; MPO: Mieloperoxidasa; TNF α: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6.  
Los datos se expresan en promedio ± error estándar. Prueba t de Student para muestras independientes. P<0.05

En esta tabla se encontraron diferencias en las medias entre los dos grupos; en el GRI la GRd fue de 9.93±2.32 nmol/min/mL y en el GNRI de 23.51±8.22nmol/min/mL, mismo comportamiento para GPx ya que en el GRI su media fue 7.15±2.05nmol/min/mL, inferior a la del GNRI 12.12±6.25nmol/min/mL, en ambos marcadores aunque se encontró diferencia en sus medias, estadísticamente no hay significancia. La media de la SOD en el GRI es de 27.59±1.70U/mL y en el GNRI de 22.17±1.17U/mL, teniendo una significancia estadística de P=0.011. En la MPO la media en el GRI 325.10±25.31pg/mL; y en el GNRI 191.57±16.26pg/mL, siendo esta variable estadísticamente significativa con un P=0.0001. Con respecto a los parámetros de inflamación también se observa una diferencia entre ambos grupos, puesto que la media de TNF α es de

15.64±1.06pg/mL en GRI y en el GNRI la media es de 9.81±0.47pg/mL; con respecto a la IL-6 la media en el GRI es de 33.18±1.51pg/mL y en el GNRI la media fue de 22.83±3.53pg/mL. Siendo tanto el TNF  $\alpha$  como la IL-6 estadísticamente significativas.

En el cuadro cuatro para modelizar la relación entre RI (variable dependiente) y las variables independientes (SOD, IL-6, GPx, GRd, TG, %GC), se realizó una Regresión lineal. En el cuadro IV se muestra el modelo con las variables independientes (incluidas) que predicen RI.

**CUADRO IV. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL CON LAS VARIABLES QUE PREDICEN LA RESISTENCIA A LA INSULINA.**

a) Variables incluidas.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	T	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1. (Constante)	-2.483	1.541		1.611	0.111
<b>MPO (pg/mL)</b>	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>	<b>0.273</b>	<b>2.616</b>	<b>0.011</b>
CC (cm)	0.043	0.016	0.269	2.717	0.008
TNF alfa (pg/mL)	0.068	0.028	0.252	2.415	0.018

a. Variable dependiente: Resistencia a la Insulina.

MPO: Mieloperoxidasa; CC: Circunferencia de cintura; TNF alfa: Factor de Necrosis Tumoral

En este modelo de regresión lineal en donde se estima el efecto de una variable sobre otra, vemos que dentro de las variables incluidas hay relación positiva entre ellas, puesto que éstas variables son estadísticamente significativas, esto es que la MPO, la CC y el TNF  $\alpha$  son variables que tienen una influencia directa sobre la RI (variable dependiente).

$r = 0.344$ ;  $P = 0.002$

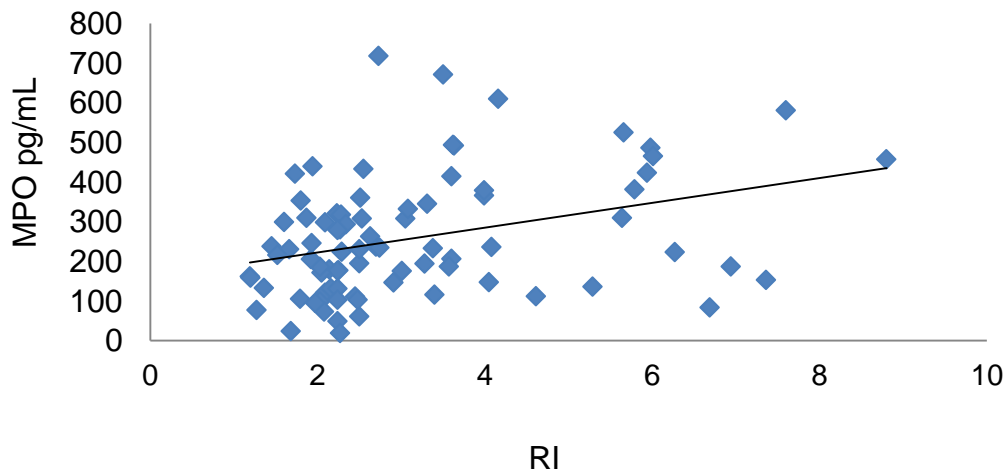


Figura 1. Correlación entre mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en familiares de pacientes con DM2.

En la figura 1, hay una correlación positiva entre la RI y la MPO, lo cual nos explica que a niveles elevados de MPO la RI será mayor, teniendo una correlación de  $r=0.344$ , y una significancia estadística de  $P=0.002$ .

En la figura 2 de esta investigación se demuestra que el TNF  $\alpha$  desempeña un papel importante en la fisiopatogenia de la resistencia a la insulina, ya que a mayor elevación de TNF  $\alpha$ , mayor tendencia para desarrollar RI, teniendo una correlación  $r= 0.325$  y un  $P= 0.003$ . (Figura 2).

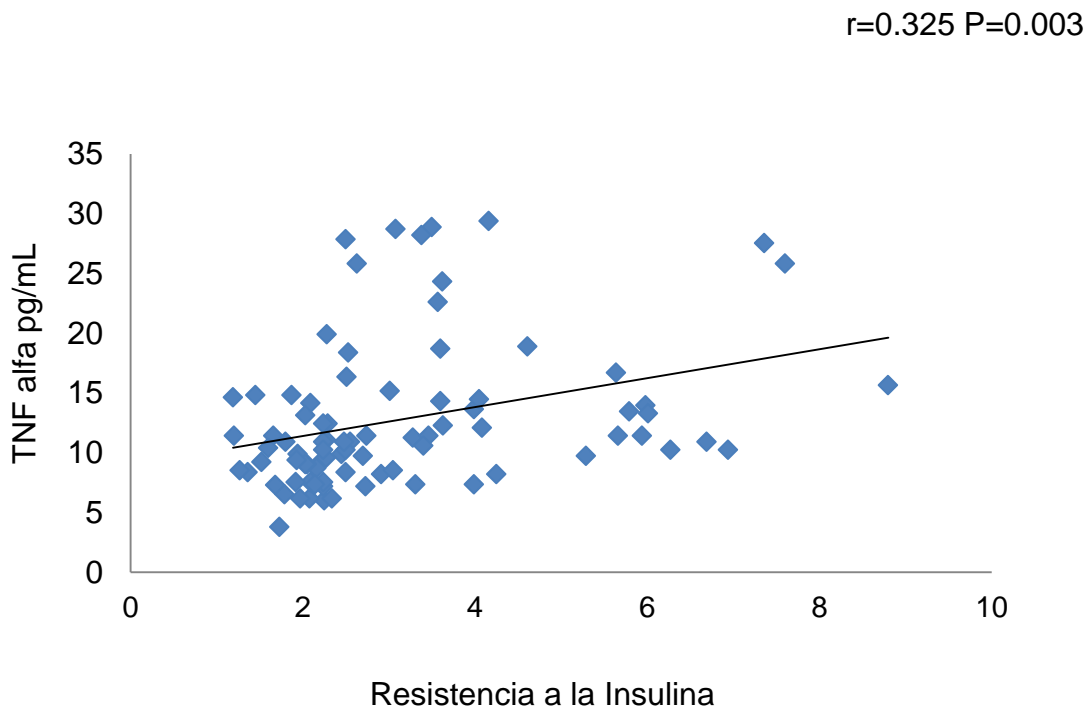


Figura 2. Correlación entre Resistencia a la Insulina y TNF alfa en Individuos con antecedentes familiares de DM2.

En la figura 3 se comprueba que la MPO se libera en mayor cantidad durante el estrés oxidativo el cual genera un estado inflamatorio liberando una gran cantidad de TNF  $\alpha$ , por lo que hay una relación directa entre estos dos estados, situación que se comprueba en la figura 3, en donde se tiene una línea de tendencia positiva, con una correlación de  $r=0.303$  y una significancia estadística de  $P=0.005$ .

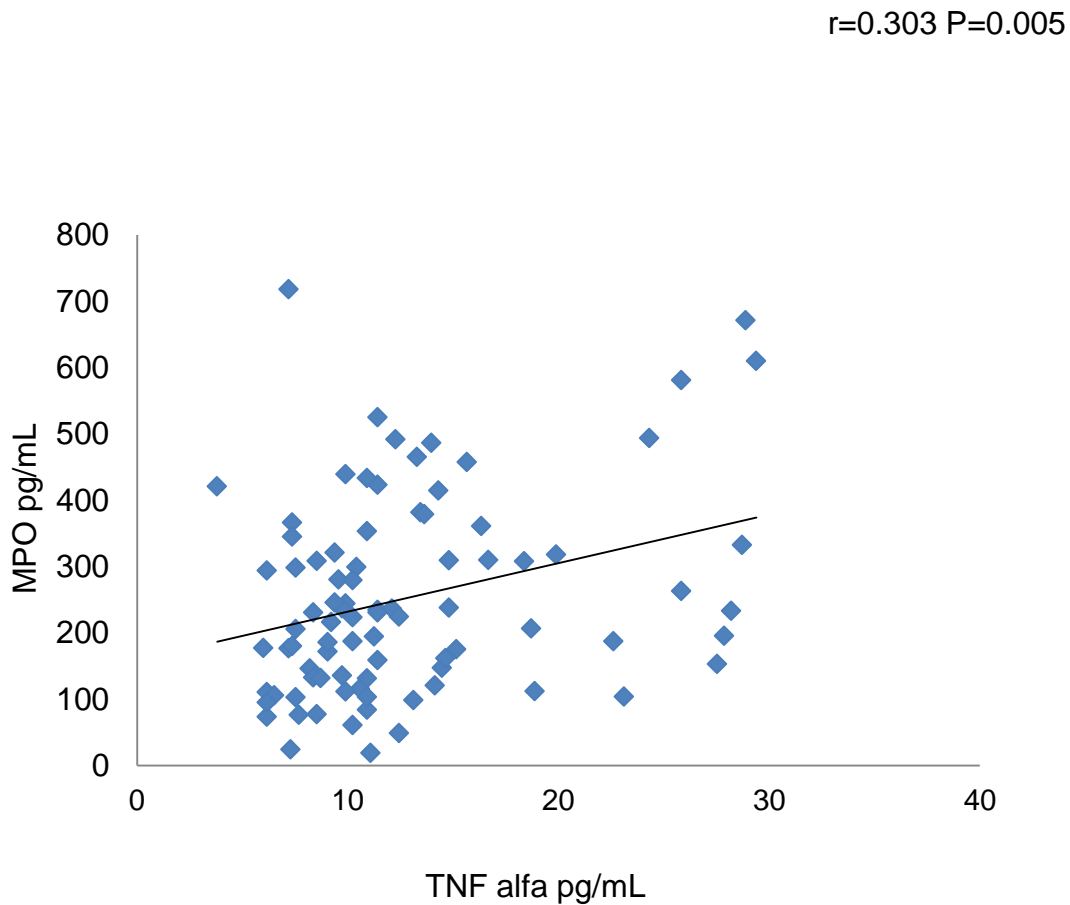
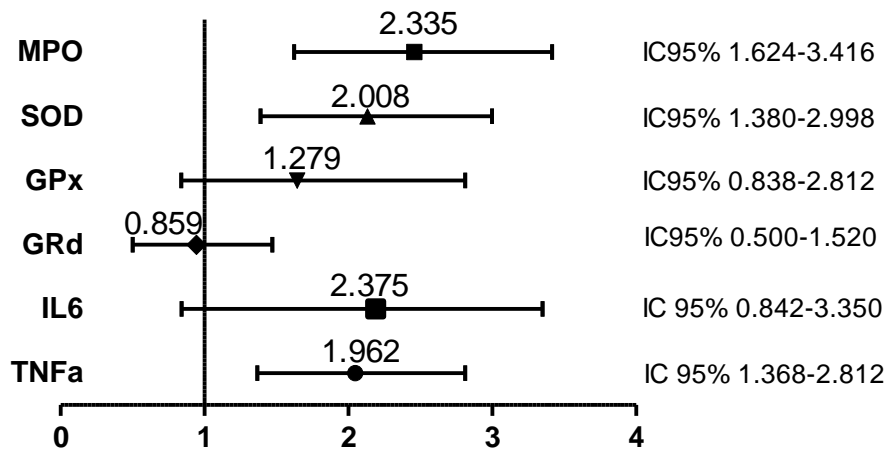


Figura 3. Correlación entre TNF alfa y MPO en individuos con antecedentes familiares de DM2.

En la figura 4 se muestra un Análisis de Riesgo Relativo de las enzimas de estrés oxidativo y parámetros de inflamación en individuos con antecedentes familiares de DM2, los familiares de primer grado de pacientes con DM2 tienen 2.355 (IC 95% 1.624-3.416) veces más probabilidad de que la MPO esté elevada favoreciendo la RI. Con la variable SOD los familiares de paciente con DM2 tienen 2.008 (IC 95% 1.380-2.998) veces probabilidad de tener RI, en cuanto a la variable TNF  $\alpha$  su riesgo de tener RI es de 1.962 (IC 95% 1.368-2.812).

En cuanto a la GPx, GRd e IL-6, estas variables contienen a la unidad por lo que estadísticamente no se encontraron con significancia en este estudio.



Variable de Riesgo: RI

Figura 4. Riesgo Relativo de estrés oxidativo e inflamación en individuos con antecedentes familiares de DM2.

Para establecer si la MPO es un factor pronóstico temprano de riesgo cardiovascular en la muestra en estudio se realizó el análisis de regresión lineal tomando como variable dependiente el riesgo cardiovascular y las variables independientes (CT, TNF  $\alpha$ , SOD, IL-6, insulina, LDL, HDL, MPO, GRd, GPx, glucosa) se formó un modelo de regresión lineal ( $r^2=0.309$ ;  $F=11.640$ ;  $P=0.0001$ ) (Cuadro V). En esta tabla se muestra que la MPO en los familiares de pacientes con DM2 no es un factor pronóstico de riesgo cardiovascular en este estudio; las variables que resultaron predictoras fueron el colesterol total, el factor de necrosis tumoral alfa y la superóxido dismutasa.

**CUADRO V. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL CON LAS VARIABLES QUE PREDICEN EL RIESGO CARDIOVASCULAR.**

**a) Variables incluídas**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	5.376	.866		6.208	.0001
CT (mg/dL)	-.017	.004	-.443	-4.687	.0001
TNF $\alpha$ (pg/mL)	.048	.023	.200	2.104	.039
SOD (U/mL)	.030	.014	.198	2.084	.040

a. Variable dependiente: RIESGO CARDIOVASCULAR

## **XVI. DISCUSIÓN**

En esta investigación se observa que la MPO se asocia directamente con la RI más no se puede considerar un factor pronóstico temprano de riesgo cardiovascular en individuos con antecedente heredofamiliares de DM2.

Se conoce que los familiares de pacientes con DM2 cursan con alteraciones en la tolerancia a la glucosa, incremento en las concentraciones de insulina, alteración en la función de la célula beta pancreática, lo cual los coloca en riesgo alto para que a futuro puedan desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular.<sup>67</sup>

Es frecuente que los pacientes con RI puedan presentar concentraciones altas de triglicéridos por una alteración en la acción que ejerce la insulina sobre la lipoproteína lipasa (LPL) que convierte los triglicéridos en ácidos grasos libres, situación que se presentó en los familiares de pacientes con DM2 incluidos en este estudio, los cuales cursaban con niveles altos de triglicéridos, adicional a esto se reportan estudios donde han demostrado que las citocinas producidas por el tejido adiposo (IL-6, TNF  $\alpha$ , entre otras), en especial la IL-6, se cree que participa directamente en las anomalías de los lípidos en los individuos con RI.<sup>68</sup> Greenberg y Nonogaki cada uno en su estudio experimental demostró que la IL-6 inhibe la actividad de la LPL del adipocito y produce un aumento de la secreción de triglicéridos hepáticos,<sup>69-70</sup> lo que nos conduce a pensar en dos mecanismos paralelos de daño sobre la LPL en el metabolismo de triglicéridos, uno por una acción inadecuada de la insulina (modelo ampliamente conocido) y otro generado

por la acción inhibitoria de la IL-6 secretada por el adipocito. Es por estas dos situaciones que hacen que los familiares de pacientes con DM2, con RI cursen con niveles altos de triglicéridos.

Tanto la obesidad como la RI condicionan un estado inflamatorio crónico que induce disfunción endotelial.<sup>71</sup> En este estudio se confirma que los pacientes con RI cursan con concentraciones altas de TNF  $\alpha$  e IL-6, esto por la influencia de la secreción de estas citocinas por el tejido adiposo, sin embargo otros estudios sugieren que la RI y la inflamación se localizan a nivel del endotelio vascular, de tal manera que en arterias de gran calibre se producirá aterosclerosis mientras que en la microvasculatura la disfunción endotelial tendrá relación con el desarrollo de DM2. Esto último debido al estrecho y amplio contacto que existe entre el endotelio microvascular y tejidos sensibles a la insulina, tales como tejido adiposo o el músculo esquelético<sup>72-73</sup> lo que puede estar en relación con el riesgo para enfermedad cardiovascular que tienen los familiares de pacientes con DM2 con RI y obesidad aún sin tener ninguna sintomatología clínica.

Evans y cols<sup>74</sup> propusieron que las concentraciones altas de glucosa y ácidos grasos libres (AGL) estimulan el estrés oxidativo que juega un papel importante en el desarrollo de RI y disfunción de la célula beta pancreática. En relación con este estudio en donde los familiares de pacientes con DM2 y con RI cursan con mayor actividad de parámetros de estrés oxidativo y menor actividad de la GRd y GPx (antioxidantes), y aunque los niveles de SOD, (siendo también un antioxidante) está elevado en estos participantes nos está hablando de un defecto de regulación de la SOD para transformar el incremento de los radicales superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) en

peróxido de hidrógeno y actuar como un mecanismo de defensa del sistema celular en contra de dichos radicales en el organismo.<sup>75</sup>

La MPO es secretada durante la activación de monocitos y se localiza alrededor de las células endoteliales después de la degranulación de leucocitos. MPO utiliza el peróxido de hidrógeno para producir ácido hipocloroso. En este estudio la actividad de MPO resultó estar incrementada significativamente en los individuos con RI lo que nos conduce a pensar en el papel central de la MPO como un catalizador fisiológico de iniciación de la lipoperoxidación de lípidos y conversión de LDL en moléculas de LDL oxidadas como se reporta por Nicholls<sup>16</sup> que en conjunto con la IL-6 y el TNF  $\alpha$  tienden a favorecer la formación de aterosclerosis en los familiares de pacientes con DM2. Situación que se comprueba en otras investigaciones en donde se ha visto que la MPO al favorecer la formación de radicales libres, actúa como importante catalizador enzimático de peroxidación lipídica al generar intermediarios reactivos que promueven la oxidación lipídica, en los sitios de inflamación que en adición con citoquinas proinflamatorias (como lo es la IL-6 y el TNF  $\alpha$ ) favorecen la aterosclerosis. Una de las limitantes de este estudio fue que a los individuos en estudio no se les realizó un doppler carotideo para identificar la existencia de la formación de la placa de ateroma y poder relacionarla con estos marcadores.

Blankenberg y cols<sup>76</sup> mencionan que la baja actividad de la GPx y los niveles elevados de MPO son factores de riesgo independientes para eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria y en pacientes que

presentan dolor torácico. Nuestros resultados demuestran que los familiares de pacientes con DM2 con RI cursaron con baja actividad de la GPX y altos niveles de MPO; en el análisis de regresión, ambas enzimas no resultaron ser factores independientes para riesgo cardiovascular, probablemente debido a que estos individuos asintomáticos se encuentran en una fase temprana de la enfermedad cardiovascular.

Se requieren de estudios longitudinales para poder evaluar el cambio en las enzimas de estrés oxidativo en relación con la aparición de eventos cardiovasculares en estos familiares de pacientes con DM2 ya que tienen factores de riesgo para presentar dicha patología.

## **XVII. CONCLUSIONES**

La MPO es un biomarcador pronóstico temprano para determinar RI en familiares de pacientes con DM2 además estos individuos cursan con incremento en la inflamación y estrés oxidativo que favorecen el daño en el endotelio vascular. Se requiere de intervenciones tempranas (farmacológicas y no farmacológicas) para retrasar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y prevenir la enfermedad cardiovascular propia del paciente con DM2.

La MPO no es un biomarcador pronóstico temprano para enfermedad cardiovascular en familiares de pacientes con DM2, probablemente porque nuestros participantes cursaban en etapas tempranas de la enfermedad aterosclerótica y por lo tanto asintomáticos.

## **XVIII. SUGERENCIAS**

Se recomienda que en el primer nivel de atención a los familiares de pacientes con DM2 se les inicie con cambios en el plan de alimentación y de actividad física diaria paralelo a un tratamiento farmacológico con antioxidantes para modificar la actividad de dichas enzimas relacionadas con el estrés oxidativo y retrasar la aparición de DM2 y enfermedad cardiovascular.

## XIX. REFERENCIAS

1. Grundy SM, Benjamin IK, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health care professionals from American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
2. Freeman Ms, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of health families. *Diabet Med* 2002;19(12):994-999.
3. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñones-Galvan A. Metabolic profile and insulin sensitivity in health young Mexicans with strong family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the paternal Branch. *Arch Med Res* 1997;28:421-424.
4. Gómez-García A, Magaña-Garns P, Ruiz-García J, Alvarez Aguilar C. Sensibilidad a la insulina y función de la célula beta en los diferentes estados de tolerancia a la glucosa. *Invest clin* 2006;47(2):155-166.
5. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes. Insulina resistance,  $\beta$ -cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005;28:638-644.
6. Kahn SE, Porte Jr D. Pathophysiology of type II diabetes mellitus. En: Porte Jr D, Sherwin RS, editors. *Diabetes mellitus*. Stamford CT: Appleton and Lange; 1996:487-512.
7. Pratley RE, Weyer C. Progression from IGT to type 2 diabetes mellitus: the central role of impaired early insulin secretion. *Curr Diab Rep* 2002;2(3):242-248.
8. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis

- coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6):751-783.
9. Hotamisligil GS, Spiegelman BM, Tumour-necrosis factor  $\alpha$ : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-1278.
10. Hotamisligil GS, Muray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4854-4858.
11. Hanson K, Pratley RE. Interleukin-6 is associated with insulin resistance independently of obesity (abstract). *Diabetes* 2000;49(Suppl 1):A297.
12. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-1159.
13. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hasen SL: Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1717–1725.
14. Shultz J, Kaminker K. Myeloperoxidase of the leucocyte of normal human blood. *Arc Biochem Biophys* 1962;96:465-467.
15. Zang R, Brennan ML, Shen Z, MacPherson JC, Schmitt D, Molenda CE, et al. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J Biol Chem* 2002;277:46116-46122.
16. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1102-1111.
17. Kumar AP, Reynolds WF. Statins downregulate myeloperoxidase gene expresión in macrofagues. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:442-451.

18. Stenvinkel P, Rodriguez-Ayala E, Massy ZA, Rashid Qureshi A, Barany P, Fellstrom B. Statin treatment and diabetes affect myeloperoxidase activity in maintenance hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:281-287.
19. Martínez de Morentin BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. Endocrinol Nutr 2003;50(8):324-333.
20. Rosado PJ, Sánchez RM, Galván DR, Mendoza ÑV. Relación de la resistencia a la insulina con los niveles séricos de leptina, adiponectina, IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Bioquímica 2006; 31:115-116.
21. Rosado PJ, Mendoza NV. Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. Bioquímica 2007;32(2):58-69.
22. Diaz AD. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. Rev Cubana Invest Bioméd 2006;25(3):1-8.
23. Gil VL, Domínguez SE, Sil AM, Parrilla OJ, Santillana HS, Torres AL. GPC Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social 2009:1-160.
24. González ChA, Elizondo AS, Gutierrez RG, León PJ. Implicaciones fisiopatológicas entre inflamación crónica y el desarrollo de diabetes y obesidad. Cir Cir 2011;79(2):209-216.
25. De Oya M. Inflamación y síndrome metabólico. Med Clin 2004;123(10):381-382.

26. Espejel NA, Godines EM, Buendía DG, Guzmán GE, Beltrán MJ, Vadillo OF. Cambios en la concentración de la interleucina 6 en exudados cervicovaginales en trabajo de parto. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(1):3-8.

27. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexos de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp* 2007;22(5):511-527.

28. Coll GE. Lipotoxicidad y resistencia a la insulina. Mecanismos moleculares de la insulinoresistencia. *Infor Med* 2002;4(6):399-418.

29. Borrayo SG, Pacheco BA, Mendoza VL, Isordia SI, Argüero SR, Careaga RG. Valor pronóstico de los niveles de interleucina-6 en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. *Cir Ciruj* 2010;78:25-30.

30. Herrera GE, Herrera GJ, Rodríguez GH, Treviño TA, Ibarra FM, Torre AG. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(1):61-66.

31. Rodríguez SL. La obesidad y sus consecuencias clinicometabólicas. *Rev Cubana Endocrinol* 2004;15(3):1-9.

32. Fernandez JM, Real L. Insulino-resistencia en la inflamación: ¿Cómplices en la selección natural? *AV Diabetol* 1999;16(1):13-24.

33. Pérez GP, Pérez AJ. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cubana Med Milit* 2000;29(3):192-198.

34. Cruz HJ, Licea PM, Hernández GP, Abraham ME, Yanes QM. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin.* 2011;58(1):4-15.
35. Feijóo M, Túnez I, Ruiz A, Tasset I, Muñoz E, Collantes E. Biomarcadores de estrés oxidativo como indicadores de actividad en la enfermedad articular inflamatoria crónica. *Reumatol Clin.* 2010;6(2):91-94.
36. García MO, Pereira RN, Flores SR. Enzimas generadoras de especies reactivas del oxígeno: Mieloperoxidasa. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998;17(3):190-197.
37. Martínez JMD. Estudio de biomarcadores de inflamación y de riesgo cardiovascular en niños obesos prepúberes [Tesis doctoral]. Cordova: Granada Univ.; 2010.
38. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearsce GL, Penn MS et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286(17):2136-2142.
39. Piñon P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante?. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(3):247-258.
40. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349(17):1595-1604.
41. Venereo GJ. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit* 2002;31(2):126-133.

42. Triana MM. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos, un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc 2001;2(2):131-141.

43. Delgado RL, Martínez SG, Díaz BA. Determination of oxidative stress markers in cardiovascular disease patients. Acta Bioquím Clín Latinoam 2009;43(3):307-313.

44. Céspedes CT, Sánchez SD. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo el estado antioxidante y la terapia de suplementación. Rev Cubana Cardiol 2000;14(1):55-60.

45. Domínguez A. Modificación de la superóxido dismutasa para mejorar sus propiedades biofarmacéuticas. Biotecnología Aplicada 2006;23(1):11-16.

46. Seclén SS, Baracco MR, Mohanna BS. Antioxidantes en poblaciones adultas del nivel del mar y de las grandes alturas: Actividad de la superóxido dismutasa. Rev Med Hered 2006;17(1):4-7.

47. Cisneros PE. La glutatión reductasa y su importancia biomédica. Rev Cubana Invest Bioméd 1995;14(1):1-3.

48. Manzanares CW. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica. Nutr Hosp 2007;22(3):295-306.

49. Cisneros PE, Pupo BJ, Céspedes ME. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres:III. Glutatión peroxidasa. Rev Cubana Invest Bioméd 1997;16(1):10-15.

50. Ceballos A, Wittwer F, Contreras PA, Phil M, Böhmwald H. Actividad sanguínea de glutatión peroxidasa en rebaños lecheros a pastoreo: variación según edad y época del año. Arch Med Vet 1998;30(1):13-22.
51. Sánchez RM, Santiago OE, Vargas L, Mendoza NV. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. Bioquímica 2004;29(3):81-90.
52. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto: Adult treatment panel III (ATP III). Endocrinol Nutr 2004;51(5):254-265.
53. Alcocer LA, Lozada O, Fanghänel G, Sánchez RL, Campos FE. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. Cir Cir 2001;79(2):168-174.
54. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. Results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001;286(2):180-187.
55. Mendoza PE. Cambios en la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad en respuesta a la intervención farmacológica ¿cuáles son? ¿Tienen implicaciones clínicas?. Arch Cardiol Mex 2004;74(S2):S375-S378.
56. Córdova VJ, Ortiz D M, Hernández AM, De León MM, Karam TD, García VJ, et al. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud.
57. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, López P, y cols. Encuesta Nacional de Salud 2006. Tomo 2. La salud de los adultos, Cuernavaca, Morelos,

México. Instituto Nacional de Salud Pública.

58. Rodríguez MR, Rodríguez D, Russo M, Campa A. Macrophage activation incluye high intracellular myeloperoxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:869-873.

59. Fauci SA, Kasper LD, Longo LD, Braunwald E, Hauser LS, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Principios de Harrison medicina interna 17 ed. Vol. II.* México: McGrawHill;2009:2305-2306.

60. Cipriani TE, Quintanilla A. Type 2 diabetes mellitus and Insulin resistance. *Rev Med Hered* 2010;21:160-170.

61. Abregú AV, Prado MM, Carrizo TR, Velarde MS, Díaz EI, Fonio MC, et al. Plasma myeloperoxidase measurement in children and adolescents with type 1 diabetes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2011;48(1):3-7.

62. Sierra VM, Mendoza AR, Fernández VM, Fabián SM, Hicks GJ. Incremento de la actividad de mieloperoxidasa plasmática en pacientes con asma asociada a diabetes mellitus tipo 2. Indicador de mayor desequilibrio homeostático. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(3):201-205.

63. Antonio DD, Aller R, Izaola O, González SM, Conde R, Romero E. Influencia del polimorfismo G308A del factor de necrosis tumoral alfa en la resistencia a la insulina en pacientes obesos tras la pérdida de peso. *Med Clin* 2007;129(11):401-404.

64. Saavedra RP, Vásquez DG, González NL. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia* 2011;24(2):157-166.

65. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985;28:412-419.

66. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.

67. Cases A. Morbimortalidad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Hipertensión* 2002;19(5):193-196.

68. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-1292.

69. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-4116.

70. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136:2143-2149.

71. Rodríguez RE, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp* 2009;24(4):415-421.

72. Clark MG, Wallis MG, Barrett EG. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E241-E258.

73. Meigs JB, Hu FB, Rifai N. Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-1986.

74. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(5):599-622.

75. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44:381-386.

76. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605-1613.

**XX. ANEXOS**

(ANEXO 1)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN REGIONAL MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO.80

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN  
VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Morelia, Michoacán a \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_

Con número de afiliación: \_\_\_\_\_ de la UMF No.80 del IMSS.

ACEPTO EN FORMA VOLUNTARIA PARTICIPAR en el proyecto de  
Investigación titulado:

**Actividad de la mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con  
antecedentes familiares de DM2.**

El cual se encuentra REGISTRADO ante el H. Comité de Investigación Local del  
HGR No. 1 del IMSS en Morelia, Michoacán con Fecha: **14 de mayo del 2007** y  
con **NºDe Registro: R-2007-1602-1**

El objetivo de este trabajo es demostrar si existe alguna asociación entre la  
actividad de la mieloperoxidasa y la resistencia a la insulina en individuos con  
antecedentes heredofamiliares de DM2.

La mieloperoxidasa es una enzima que está en los glóbulos blancos de la  
sangre y la resistencia a la insulina es la actividad alterada de la acción de la

hormona insulina en los músculos del cuerpo.

Se me ha explicado que mi participación consiste en acudir en ayuno para una extracción de sangre venosa, la cual tiene el único inconveniente de la molestia del piquete y un posible moretón. El investigador responsable me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, así como al acceso a mis resultados y se ha comprometido a responder a cualquier pregunta y aclararme dudas que le plantee acerca de mi participación o cualquier asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que yo lo considere conveniente.

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

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Investigador Responsable

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

Morelia, Mich., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

Resumen

**Actividad de la mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con antecedentes familiares de DM2.**

Anel Gómez-García<sup>1,2</sup>, Cleto Alvarez-Aguilar<sup>2</sup>. Mireya Rivera Rodríguez Centro de Investigación Biomédica de Michoacán. <sup>2</sup>UMF No.80 Morelia Michoacán.

**Justificación.** Los familiares de pacientes con DM2 cursan en etapas tempranas con resistencia a la insulina que es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. Se pretende cuantificar la actividad de la MPO para poder establecer una posible relación con la RI, inflamación y estrés oxidativo y determinar si ésta enzima puede ser un factor pronóstico de enfermedad cardiovascular temprana en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2.

**Objetivo.** Investigar la asociación de la actividad de la mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2.

**Planteamiento del problema.** Una cuarta parte de los individuos tienen DM2 sin diagnosticar. Se conoce que los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 presentan un riesgo elevado de desarrollar DM2 y como consecuencia enfermedad cardiovascular. El riesgo de muerte por un acontecimiento cardiovascular en los pacientes con DM2 es de 2 a 4 veces mayor que en la población sin DM2. Por lo que con base a la asociación entre MPO, inflamación y resistencia a la insulina, se espera que la actividad de MPO en leucocitos podrían servir para identificar individuos con un riesgo para adquirir en un futuro DM2 como son los familiares de pacientes con DM2.

**Hipótesis.** La actividad de la mieloperoxidasa se asocia con resistencia a la insulina en individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2.

**Material y Métodos.** Muestra, individuos con antecedentes heredofamiliares de DM2. Se les determinó la RI por HOMA, glucosa y perfil de lípidos por métodos enzimáticos colorimétricos, Insulina, IL-6, TNF  $\alpha$ , glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa por ELISA. La actividad de la MPO se midió con un ensayo inmunométrico.

(ANEXO 2)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES.	Sep-Feb 2010-2011	Mar-Ago 2011	Sep-Feb 2011-2012	Mar-Ago 2012	Sep-Feb 2012-2013
ESTARIZACIÓN DE MÉTODOS	x				
RECOLECCIÓN DE MUESTRA		x			
ANÁLISIS DE RESULTADOS			x		
REDACCIÓN				x	
PRESENTACIÓN DE TESIS					x

Nombre y Firma del investigador

que registro el proyecto:

Dra. en C. Anel Gómez García.

Fecha: Febrero 2011.

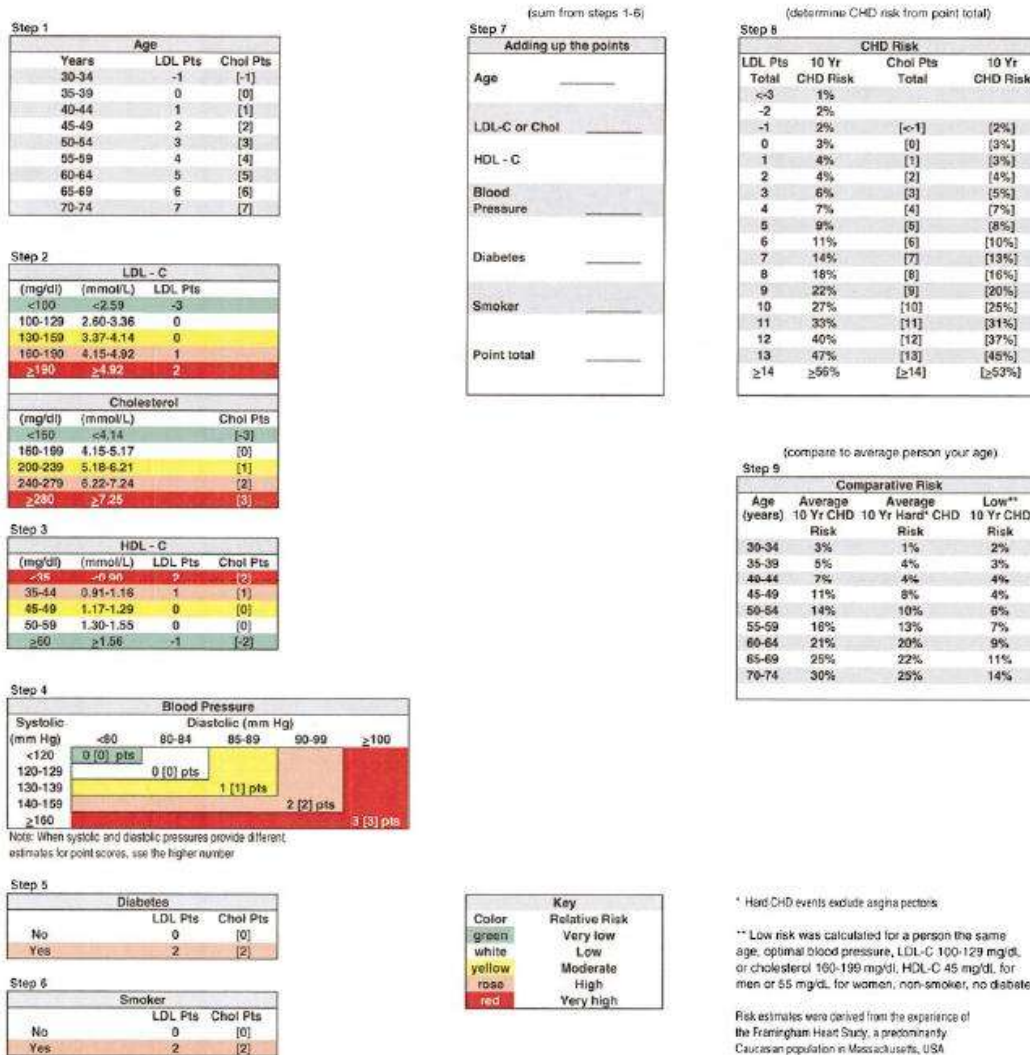
(ANEXO 3)

**DESGLOSE DE PRESUPUESTO**

DESCRIPCIÓN	MONTO (M.N.)
300 tubos vacutainer tapón rojo	\$ 1,035.00
600 tubos vacutainer tapón morado	\$1,380.00
400 agujas para vacutainer 21Gx38 mm	\$ 465.00
2000 puntas amarillas p/pipeta	\$ 460.00
2000 puntas azules p/pipeta	\$ 517.50
1 frasco Histopaque para linfocitos 500 MI	\$2,148.00
1 frasco cloramina T 250 g	\$ 635.95
1 frasco peroxido de hidrogeno al 50% en agua 500 mL	\$1,239.60
3 estuches comerciales par cuantificación de glutation peroxidada	\$ 15,150.20
3 estuches comerciales para cuantificación de glutation reductasa	\$ 15,380.30
3 estuches comerciales para cuantificación de SOD	\$ 15,380.30
3 estuches comerciales para cuantificación de Insulina	\$ 13,287.00
3 estuches comerciales para cuantificación de TNF alfa	\$ 14, 327.00
3 estuches comerciales para cuantificación de IL-6	\$ 14, 327.00
Costo por determinación del NF-kB	\$ 24,255.00
	\$ 97.02 x 250 muestras
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 119,987.85</b>

(ANEXO 4)

Tabla de Framingham para Estimación de Riesgo Cardiovascular en Hombres



**Figure 3.** CHD score sheet for men using TC or LDL-C categories. Uses age, TC (or LDL-C), HDL-C, blood pressure, diabetes, and smoking. Estimates risk for CHD over a period of 10 years based on Framingham experience in men 30 to 74 years old at baseline. Average risk estimates are based on typical Framingham subjects, and estimates of idealized risk are based on optimal blood pressure, TC 160 to 199 mg/dL (or LDL 100 to 129 mg/dL), HDL-C of 45 mg/dL in men, no diabetes, and no smoking. Use of the LDL-C categories is appropriate when fasting LDL-C measurements are available. Pts indicates points.

Tabla de Framingham para Estimación de Riesgo Cardiovascular en Mujeres.

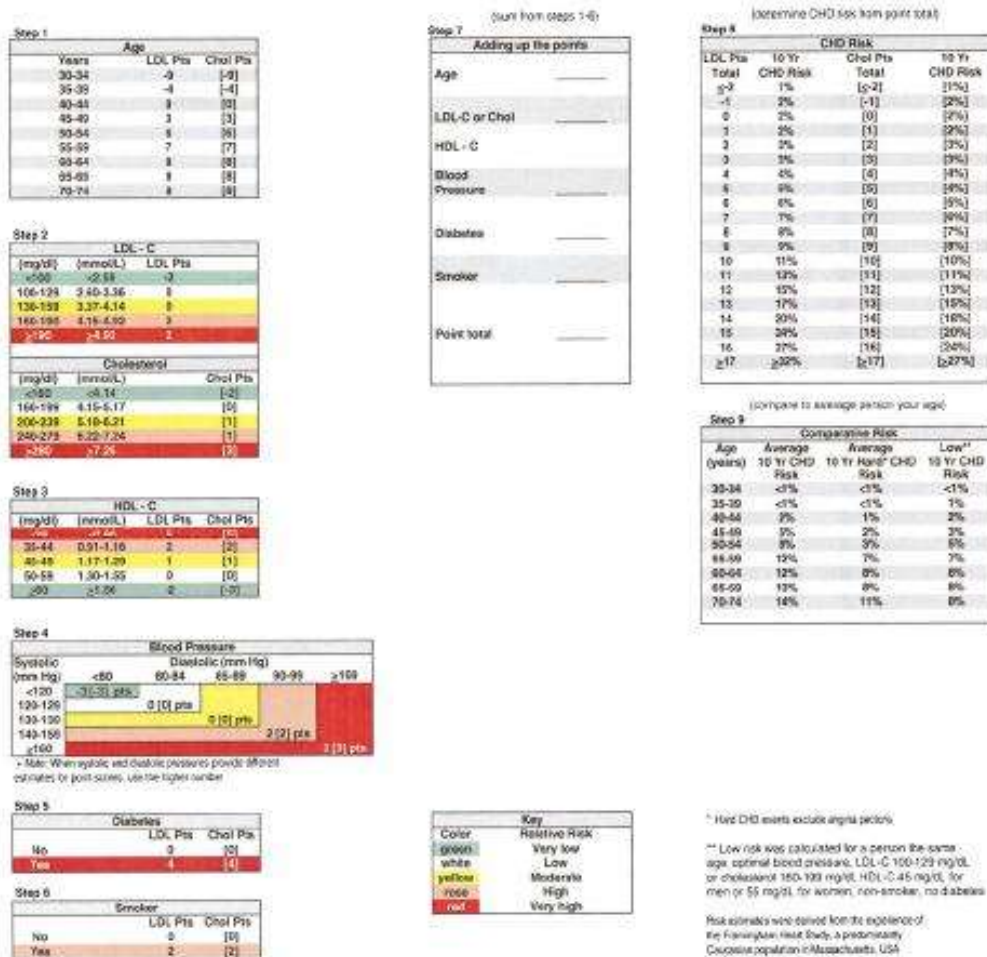


Figure 4. CHD score sheet for women using TC or LDL-C categories. Uses age, TC, HDL-C, blood pressure, diabetes, and smoking. Estimates risk for CHD over a period of 10 years based on Framingham experience in women 30 to 74 years old at baseline. Average risk estimates are based on typical Framingham subjects, and estimates of idealized risk are based on optimal blood pressure, TC 160 to 199 mg/dL (or LDL 100 to 129 mg/dL), HDL-C of 55 mg/dL in women, no diabetes, and no smoking. Use of the LDL-C categories is appropriate when fasting LDL-C measurements are available. Pts indicates points.