



SECCIÓN ARTÍCULOS ORIGINALES  
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD  
Año 9 - VOL 1 - N° 11 - 2009

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

Martha Guerra López,<sup>1</sup> Martha Alvarado Gamboa,<sup>2</sup> Ana María Gómez Medina<sup>3</sup>  
Grupo de investigación: Clínico-Genético-Molecular en Dislipoproteinemias

Fecha de recepción: Junio 19-09

Fecha de aceptación: Junio 30 - 2009

### RESUMEN

En individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), los marcadores de inflamación se hallan aumentados, esto se ha evidenciado por el incremento de la concentración de la Proteína C Reactiva (PCR), condición que puede darse, en parte, por la hiperglucemia y por la formación de productos glucosilados. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los niveles de PCR-us y el buen control metabólico en diabéticos tipo 2. Se incluyeron 300 individuos (25 - 90 años), diabéticos controlados (n: 150) y no controlados (n: 150). Los criterios indicativos de un buen control metabólico fueron, el porcentaje de hemoglobina glucosilada (% HbA1c) < 7% y PCR-us hasta 1 mg/dL. Mediante la prueba t de diferencia de medias suponiendo varianzas desiguales se compararon los dos grupos. El % HbA1c fue significativamente elevado ( $p < 0,05$ ) en los diabéticos no controlados comparado con los controlados. Al confrontar los resultados de la concentración de la PCR-us de los diabéticos controlados y los no controlados se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Los no controlados mostraron las concentraciones de PCR-us más altas. En este estudio, las concentraciones elevadas de PCR-us se asocian con porcentajes aumentados de HbA1c. Este hallazgo sugiere asociación entre el control glucémico y niveles de PCR-us en individuos con diabetes establecida. La elevación en la concentración de la PCR-us en diabéticos no controlados, demuestra la predisposición a desarrollar eventos coronarios.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2; hemoglobina glucosilada; inflamación; proteína C reactiva ultrasensible.

- 
1. Bacterióloga, MSc. Énfasis en Bioquímica Clínica, Profesor Asociado. Departamento de Bioquímica y Nutrición. Bioquímica Clínica Directora Especialización Bioquímica Clínica. Universidad Javeriana. [mguerra@javeriana.edu.co](mailto:mguerra@javeriana.edu.co)
  2. Matemática, MSc. Énfasis en Ingeniería de Sistemas, Profesor Asociado (PUJ). Departamento de matemáticas, Profesor Titular (Universidad Distrital). [malvara@javeriana.edu.co](mailto:malvara@javeriana.edu.co)
  3. Médico, Internista. Endocrinólogo. Profesor Unidad de Endocrinología. Universidad Javeria. [amgomez5@gmail.com](mailto:amgomez5@gmail.com)

**ABSTRACT**

In individuals suffering from Diabetes Mellitus Type 2 (DM2), inflammation markers such as Reactive C Protein (CPR) are increased. This may be due to the hyperglycemia and the formation of glycated products. The main goal of this project was to determine the relations in the levels us-CPR and the good metabolic control in diabetic people type 2. A total of three hundred individuals among 25 and 90 years old were studied divided into two groups: 150 controlled diabetic and 150 non-controlled diabetics. The criteria to evaluate the degree of control were the percentage of glycosilated hemoglobin < 7% and us-CPR below 1 mg/dl. The two groups were compared using the t test assuming uneven variances. The percentage of HbA1c was significantly high ( $p < 0,05$ ) in non-controlled diabetics compared with the controlled ones. Significant differences were observed when comparing the PCR-us concentration results from the controlled and non-controlled diabetics ( $p < 0,05$ ). The non-controlled ones showed the highest concentrations of us-CPR. In this study, the higher concentrations of us-CPR were associated with higher percentages of HbA1c. This finding suggests an association between the glycemic control and levels of us-CPR in individuals with established diabetes. The elevation in the concentration of us-CPR in non-controlled diabetics indicates a propensity to develop future coronary events.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus; glycosylated hemoglobin; inflammation; ultrasensitive C-reactive protein.

**INTRODUCCIÓN**

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome metabólico heterogéneo caracterizado, fundamentalmente, por hiperglucemia consecuente a déficit parcial o total de la insulina o por resistencia periférica a la hormona (disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como por ejemplo, el músculo esquelético, el hígado o el adipocito), disfunción secretora de esta hormona o ambas, lo cual ocasiona alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, de lípidos y de proteínas.<sup>1</sup>

La etiopatogenia de la DM es multifactorial y poligénica, resultante de interacciones complejas entre genes y factores ambientales, lo que sirve de base para las nuevas pautas de clasificación. La DM tipo 2, es habitualmente, la condición más insidiosa y se observa típicamente en sujetos mayores, de los cuales, alrededor del 80 % son obesos. Su expresión fenotípica es el resultado de predisposición hereditaria conferida por un conjunto de genes, en su mayoría no del todo

conocidos denominados “diabetogénicos” y de factores ambientales, como la nutrición y el sedentarismo. El sello característico es un grado variable de insulinoresistencia periférica y disfunción secretora de las células beta pancreáticas; ambos defectos tienen relevancia similar, y es probable, que uno y otro, deban estar presentes para que la enfermedad surja.<sup>2</sup>

Desde el advenimiento de la terapia insulínica y el desarrollo de fármacos útiles en el control de la hiperglucemia extrema, se ha mejorado sustancialmente la expectativa de una calidad de vida aceptable del paciente con diabetes, sin embargo, solo un pequeño porcentaje de ellos, logra mantener la glucemia dentro de límites considerados de referencia, lo que favorece el surgimiento de expresiones tardías de la enfermedad.<sup>3</sup>

La hiperglucemia sostenida es considerada en la actualidad, un factor causal clave en el desarrollo de lesiones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y macrovasculares ateroscleróticas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular,

vasculopatía periférica; neuropatías somáticas y autonómicas).<sup>4, 5</sup> Las complicaciones vasculares pueden ocasionar efectos nocivos por múltiples vías. Este hecho fue claramente confirmado por el estudio *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) para la microangiopatía en el caso de la DM tipo 1, y corroborado por el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) publicado a fines de 1998 para la DM tipo 2.<sup>6</sup>

La frecuencia y la severidad de las complicaciones “tardías” de la DM son inmediatas a la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) y a las alteraciones metabólicas asociadas (glucosilación proteica, lipotoxicidad).<sup>6</sup> Existen varias hipótesis que confirman los anteriores procesos los cuales incluyen: la de la aldosa reductasa; la del estrés oxidativo; la de la glucosilación o de Maillard (1912);<sup>7</sup> los trastornos de la actividad de la proteína cinasa C y la pseudohipoxia; el estrés carbonílico; las disfunciones del metabolismo de las lipoproteínas; los trastornos de la actividad de las citocinas.<sup>8</sup>

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es el parámetro más representativo de la glucosilación no enzimática de proteínas. Esta reacción es relativamente lenta en su desarrollo, puesto que no está mediada por ninguna reacción enzimática que es muy rápida en su ejecución. Se genera mediante la unión rápida y reversible de una molécula de glucosa al extremo aminoterminal de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina A, que origina inicialmente una aldimina o base de Schiff (pre-HbA1c), para posteriormente, en un proceso lento, convertirse en una cetoamina estable o verdadera hemoglobina glucosilada, mediante un cambio estructural de reordenamiento de Amadori.<sup>8</sup> La persistencia de las condiciones que originan los compuestos de Amadori, favorecen que se acumulen y se transformen, mediante reacciones no enzimáticas e irreversibles, en los productos de la glucosilación avanzada (“AGE”: *Advanced Glycosylation End-products*), moléculas químicamente estables, que no se degradan,

incluso, cuando las concentraciones de glucemia se normalizan. Esta reacción, conocida como de Maillard, ocurre fundamentalmente en proteínas de vida media prolongada, como por ejemplo, el colágeno, la elastina, la mioglobina y la hemoglobina.<sup>9</sup>

La glucosilación de la hemoglobina es un proceso gradual y continuo a lo largo de los 120 días de vida de los hematíes. Desde los años 70’s, se conoce que la HbA1c refleja las concentraciones medias de glucosa en los 2-3 meses previos a su determinación. Los estudios realizados hasta el momento, ponen de manifiesto que el proceso de acumulación de HbA1c en un hematíe es directamente proporcional al tiempo medio de exposición de la glucosa con el eritrocito, por tanto, no se afecta por hiperglucemia aguda o transitoria.<sup>10</sup>

La prevención de las complicaciones del diabético (micro y macrovasculares) requiere, por lo menos, del buen control metabólico de la glucemia.<sup>11</sup> El análisis del grado de este control mediante la valoración del % HbA1c en los pacientes con DM confirma que ésta resulta ser mejor índice de control metabólico en la población diabética, porque refleja el estado glucémico en un período prolongado y puede conducir a prevenir los efectos deletéreos de la hiperglucemia.<sup>12, 13</sup>

Se ha comprobado en algunos estudios, la relación entre el control intensivo de la diabetes y la evolución de manifestaciones ateroscleróticas. Actualmente se reconoce que la arteriosclerosis, proceso subyacente de la enfermedad cardiovascular que incluye: enfermedad coronaria, infarto del miocardio (IM), lesión cerebral aguda y enfermedad arterial periférica, es una entidad que implica inflamación crónica del endotelio vascular, esto se ha evidenciado por la existencia de monocitos y de macrófagos en el sitio de la ruptura de la placa en autopsias de pacientes fallecidos por IM, y sugiere, que

marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) pueden reflejar el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.<sup>14</sup>

El componente inflamatorio de la enfermedad arteriosclerosa es cada día más relevante en la patogenia de la diabetes, y los indicadores de actividad inflamatoria, especialmente la PCR y el fibrinógeno, tienen sensibilidad alta en la predicción del riesgo cardiovascular.<sup>15</sup> En estos pacientes, las manifestaciones tardías pueden estar relacionadas con respuesta inflamatoria que induce liberación de citocinas inflamatorias, que a su vez, promueven incremento de PCR lo que incita la adhesión de monocitos al endotelio y favorece la estimulación de macrófagos, los cuales, a su vez, pueden estar asociados con el incremento de la concentración plasmática de PCR.<sup>14</sup>

La hipótesis de que la prueba de PCR puede tener utilidad pronóstica en pacientes con IAM, existe desde 1940 cuando se observó que las concentraciones de esta proteína se incrementaban como parte de la respuesta de la fase aguda asociada con isquemia. Sin embargo, las pruebas estándares para valorar la PCR carecen de la sensibilidad necesaria para determinar los niveles de inflamación dentro del rango de lo normal, y por tanto, su utilidad clínica es extremadamente limitada. Con la disponibilidad actual de pruebas de sensibilidad alta, las concentraciones de PCR en el rango bajo de lo normal tienen valor predictivo en individuos con isquemia aguda coronaria.<sup>16</sup>

La PCR, fue la primera proteína de fase aguda descrita y ha demostrado ser excelente marcador sistémico sensible a la inflamación y al daño tisular.<sup>17</sup> Es una molécula polimérica (globulina) no glucosilada constituida por cinco subunidades cíclicas idénticas; tiene una masa molecular de aproximadamente 118kDa; pertenece a la familia de las pentatrasinas, proteínas dependientes de calcio. Se halla en concentraciones muy bajas en sangre (< 1 mg/dL), pero aumenta

rápidamente luego de un estímulo, como por ejemplo, condiciones inflamatorias.<sup>18, 19</sup> La PCR y otras proteínas de fase aguda se originan en el hepatocito secundariamente al estímulo de citocinas, como por ejemplo, interleucina- 6 (IL-6), interleucina- 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT), interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), entre otros. En la patogenia de la DM tipo 2 existen datos que la relacionan con el proceso inflamatorio y con el control metabólico de estos pacientes.<sup>20</sup> Esta concordancia tiene gran relevancia para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas de dicha enfermedad, por lo que es preciso seguir estudiando estos fenómenos proinflamatorios y sus relaciones con el desarrollo de la diabetes.<sup>21</sup> Recientes estudios han reportado que concentraciones séricas elevadas de PCR, están asociadas con incrementos de insulina, de glucemia y de HbA1c, sugiriendo un importante papel de la inflamación en la resistencia a la insulina y en la intolerancia a la glucosa.<sup>22</sup>

Teniendo en cuenta, que en la literatura investigada en nuestro medio, no se hallaron antecedentes al problema, se consideró de importancia realizar este estudio, porque los resultados obtenidos ayudarán al médico tratante a implementar medidas preventivas, y así, evitar la instauración de complicaciones metabólicas agudas, que con el tiempo, inducirán el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares crónicas.<sup>23</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en 300 individuos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 [(controlados (n: 150) y no controlados (n: 150)], en edades comprendidas entre 25 y 90 años (hombres y mujeres), seleccionados en la EPS - Virrey Solís y en el laboratorio clínico del hospital de la Policía Nacional de la ciudad de Bogotá D.C. Colombia, para lo cual se aplicó una encuesta a cada participante en donde se indagó acerca de los antecedentes médicos,

personales y familiares y, hábitos tales como el tabaquismo, sedentarismo, etc.; se les comunicó acerca de las características e importancia del estudio y se obtuvo su consentimiento por escrito, el cual, sigue las directrices establecidas por la legislación colombiana.<sup>24</sup> La selección buscó distribución homogénea de pacientes con condiciones socioeconómicas similares; se excluyeron aquellos individuos con patologías diferentes a la diabetes. Los sujetos se agruparon en dos categorías: 1. Diabéticos que mostraron buen control metabólico (% HbA1c  $\leq$  7%). 2. Diabéticos no controlados (% HbA1c  $\geq$  7%).

Las condiciones preanalíticas fueron las recomendadas mundialmente para este tipo de determinaciones: ayuno previo de 12 horas, instrucciones de evitar ejercicios o estrés durante las 24 horas anteriores a la toma de la muestra, y no presentar modificaciones recientes en su peso, entre otros. La obtención de la muestra se realizó mediante venopunción directa con agujas múltiples utilizando tubos con anticoagulante EDTA (% HbA1c) y secos (glucemia y PCR-us) (Vaicuteiner®). La sangre se centrifugó a 3000 rpm por 15 minutos para separar el suero.

La concentración porcentual de hemoglobina glucosilada (% HbA1c) se obtuvo mediante el método de inhibición de la inmunoaglutinación de partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico.<sup>25</sup> Los métodos utilizados para cuantificar la glucemia fueron colorimétrico-enzimático (Siemens)<sup>26</sup> y para la PCR ultrasensible (PCR-us) inmunturbidimétrico (Siemens), en el cual, las partículas de látex recubiertas con anticuerpos antiPCR humana, son aglutinadas por la PCR presente en la muestra del paciente.<sup>27</sup> Las valoraciones se realizaron en el laboratorio de la Especialización en Bioquímica Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana-Bogotá DC. Colombia, en los instrumentos RA-50 y DCA 2000 (Siemens). El control de calidad se hizo mediante la utilización de sueros controles normales y anormales de concentración conocida (Sera-

Check - Siemens), y para constatar la eficiencia de los instrumentos, calibradores de concentración conocida (Siemens).

Para el procesamiento de la información, las variables en estudio fueron precodificadas en una base de datos diseñada en Epi-info 6.0 con el objeto de establecer la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las variables en estudio (glucemia, % HbA1c y PCR-us) y se les realizó la prueba t para dos muestras con varianzas desiguales a cada una de ellas.

## RESULTADOS

Este estudio valoró el % HbA1c y las concentraciones de PCR-us y de glucemia (mg/dL) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados (n: 150) y no controlados (n: 150), hombres y mujeres. Los promedios y las desviaciones estándar de la glucemia, % HbA1c y de la PCR-us de los individuos incluidos en este estudio se muestran en la tabla 1, lo que demostró que en la población diabética con pobre control en el metabolismo de los carbohidratos, sus valores son directamente proporcionales a las concentraciones de la PCR-us.

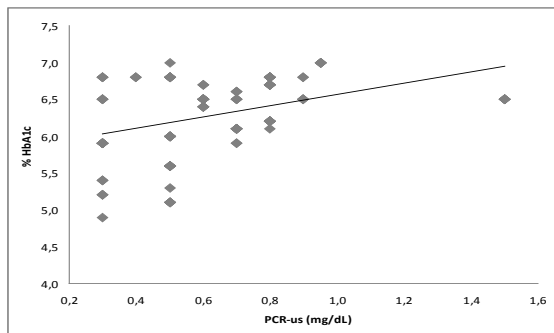
**Tabla 1. Comportamiento de la HbA1c (%), de la PCR- us y de la glucemia (mg/dL) en pacientes diabéticos tipo 2.**

Análitos	Controlados n: 150		No controlados n: 150	
	X	DS	X	DS
Glucemia (mg/dL)	131,9	± 32,3	142	± 51
HbA1c (%)	6,36	± 0,50	8,9	± 1,7
PCR-us (mg/dL)	0,52	± 0,03	1,2	± 0,03

Los valores  $p$  mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) al confrontar la PCR-us y el % HbA1c en los grupos estudiados (controlados y no controlados). Al comparar las glucemias intergrupos, no se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

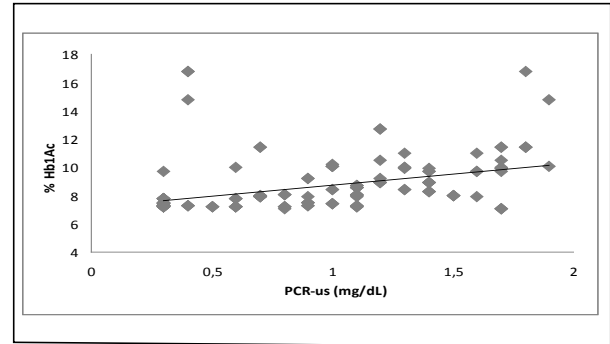
Se procedió luego a hacer el análisis de correlación entre % HbA1c y la PCR-us en los individuos diabéticos controlados encontrando correlación directa entre el buen control metabólico (X % HbA1c  $6,36 \pm 0,5$  %) y la concentración de PCR-us (X:  $0,52 \pm 0,03$  mg/dL) (Figura 1). Para este análisis se eliminó el punto más lejano de la nube de puntos original por considerar que pudo ser un error de transcripción de la información en la base de datos y no fue posible contactar al paciente para repetir las pruebas.

**Figura 1. Relación entre PCR-us (mg/dL) y HbA1c (%) en pacientes con DM tipo 2 controlados (n: 150). Bogotá D.C. Colombia**



En el caso particular de los pacientes no controlados el análisis de correlación indicó relación lineal directa entre PCR-us y el % HbA1c ( $p < 0,05$ ); se pudo establecer que un deficiente control metabólico de la glucemia se caracteriza por tener el % HbA1c incrementado (X:  $8,9 \pm 1,7$  %) siendo directamente proporcionales con las concentraciones de la PCR-us (X:  $1,2 \pm 0,03$  mg/dL). (Figura 2).

**Figura 2. Relación entre PCR-us (mg/dL) y HbA1c (%) en pacientes con DM tipo 2 no controlados (n= 150), Bogotá D.C. Colombia**



## DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como objetivo relacionar la PCR-us con el buen control metabólico mediante la valoración del % HbA1c, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La DM es reconocida mundialmente como un problema de salud pública importante; su prevalencia muestra incrementos significativos en nuestro medio (7 - 9 %), y es causa de un porcentaje importante de morbilidad estadística en el mundo.<sup>28</sup>

Tradicionalmente, la hiperglucemia crónica se ha considerado como la génesis directa de las alteraciones metabólicas y moleculares responsables de las manifestaciones tardías de la diabetes. Desde que se publicaron los resultados del estudio sobre el Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT: "The Diabetes Control and Complications Trial") en 1993, se ha puesto interés especial en disminuir las concentraciones de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de los pacientes, para prevenir el posible surgimiento de complicaciones de la enfermedad. El DCCT marcó el objetivo de HbA1c  $< 6,05$  % (límite superior de la normalidad) y alcanzó concentraciones medias de 7,0 - 7,2% en adultos tratados mediante pautas de terapias intensivas. En ese mismo año, la Asociación Americana de

Diabetes (ADA: *American Diabetes Association*) sugirió que el 7,2% de HbA1c era un objetivo razonable en adultos tratados mediante pautas intensivas. El DCCT constituye el primer hito dentro de los estudios multicéntricos diseñados para comprobar la hipótesis de que las complicaciones de la DM están correlacionadas con la elevación de las concentraciones plasmáticas de la glucosa y demostró que su reducción ralentiza o previene las complicaciones de la diabetes a largo plazo.<sup>29</sup>

Para evitar los efectos adversos consecuentes de la hiperglucemia sostenida, investigadores de diversas latitudes han planteado la instauración del buen control metabólico del paciente diabético encaminado a prevenir o retardar el avance de las complicaciones crónicas macro y microvasculares de la enfermedad y prevenir la morbimortalidad cardiovascular.<sup>3</sup>

Actualmente, en la valoración global del buen control metabólico de la diabetes, el estándar de referencia es la HbA1c, parámetro más representativo de la glucosilación no enzimática de proteínas.<sup>30</sup> El estudio prospectivo de la diabetes realizado en el Reino Unido (UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study-1977*), ha demostrado que en los DM tipo 2 es útil el control estricto de la glucemia porque se constató que durante un promedio de 11 años y medio, la disminución de 1 % en la HbA1c, tiene la capacidad de reducir las lesiones micro y macrovasculares en 35 %. Los resultados del presente estudio mostraron que la glucemia aislada en el paciente diabético no es un parámetro representativo para valorar el buen control metabólico, porque tanto en los diabéticos controlados como en los no controlados, existió hiperglucemia y al confrontarlas, no mostraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ); en contraste, al comparar los porcentajes de HbA1c de los diabéticos controlados con los no controlados se observó variación marcada estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Diversos estudios han demostrado que porcentajes altos de HbA1c pueden predecir riesgo de enfermedad cardiovascular; por lo tanto, es importante mantener buen control metabólico estable de la diabetes.<sup>16,13</sup>

La hipótesis fisiológica del proceso por el cual la hiperglucemia sostenida influye en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es considerada como un proceso gradual que ocurre en periodos largos de exposición a concentraciones elevadas de glucemia. Diversos mecanismos biológicos han sido propuestos para explicar la posible relación entre niveles crónicos de hiperglucemia y complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM, entre los cuales, el más relevante es la glucosilación (glicación) de proteínas que causa alteraciones estructurales, y consecuentemente, su lesión, así como también, a numerosos tejidos, incluyendo formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE: *Advanced Glycation end Products*) los cuales pueden contribuir a las diferentes complicaciones en diabetes.<sup>31</sup>

La HbA1c no se altera por cambios agudos o recientes de las glucemias y depende de la concentración de glucosa del entorno y de la vida media de los glóbulos rojos circulantes. Como la vida media de los hematíes es aproximadamente de 90-120 días, conocer como están "marcados" por la glucosa que circula junto a ellos indica cómo ha sido el control metabólico durante ese periodo de tiempo. Sin embargo, el 50% aproximado del resultado depende de las concentraciones de la glucemia durante las últimas 4-6 semanas<sup>(13)</sup>. La evaluación de la HbA1c tiene ventaja clara sobre el análisis directo de la glucosa debido a que la medición de hemoglobina glucosilada está libre de las fluctuaciones amplias que se observan durante el análisis de la glucemia. Estas variaciones dependen de diversos factores como el momento del día, el consumo de alimentos y la actividad física.

Los diabéticos con pobre control metabólico se caracterizaron por exhibir el porcentaje de HbA1c incrementado ( $X: 8,9 \pm 1,7$ ), lo cual se asocia significativamente con el aumento de la concentración sérica de PCR-us ( $X: 1,2 \pm 0,03$ ) como se demostró en este estudio. Al respecto, Rodríguez-Morán y Guerrero-Romero (1999)<sup>32</sup> argumentaron que en los pacientes metabólicamente no controlados, porcentajes elevados de HbA1c se correlacionan directamente con el aumento en las concentraciones séricas de PCR, mostrando que este porcentaje es un factor asociado al incremento de los niveles de la PCR en diabéticos tipo 2 no controlados.<sup>32</sup>

El *Estudio Europeo Prospectivo de Complicaciones de la Diabetes* (EURODIAB) informó asociación de la HbA1c con marcadores inflamatorios de función endotelial en diabetes [(PCR), interleucina-6 (IL-6), y el factor de necrosis tumoral (TNF)].

La diabetes tipo 2 está asociada con la inflamación crónica en grado bajo pero el mecanismo no está completamente determinado. Estudios *in vitro* han mostrado que la glucosilación de los productos finales pueden desencadenar una respuesta inflamatoria. Otro mecanismo que puede explicar el estado inflamatorio en estos pacientes es la permeabilidad endotelial alterada y la disminución del flujo sanguíneo, lo que limita la entrega de insulina y promueve su resistencia en tejidos metabolitamente activos. El efecto de las concentraciones elevadas de PCR en pacientes diabéticos no controlados se ve representado por vasodilatación, acumulación de leucocitos y su adherencia a las paredes vasculares, disfunción endotelial e incrementos de la permeabilidad capilar y del fluido intersticial.<sup>33</sup>

Dentro de los elementos de la respuesta de fase aguda, la PCR surge como un factor importante debido a la rapidez y al grado en que su concentración aumenta en gran variedad de estados inflamatorios o de daño tisular, incluyendo lesión o infarto al miocardio.<sup>34</sup>

La inflamación juega papel relevante en aterotrombosis, por tanto, la medición de marcadores inflamatorios como la PCR se ha instaurado como método emergente para detectar individuos con riesgo alto de ruptura de la placa.<sup>35</sup> Esta proteína es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en respuesta a la liberación de citocinas (especialmente la IL-6) por parte de leucocitos activados llegando a concentraciones de hasta 100 o más veces su valor basal.<sup>36</sup> El uso de la PCR como marcador de inflamación vascular fue inicialmente obstaculizado por la sensibilidad insuficiente de las pruebas existentes para medir concentraciones séricas bajas, por lo cual, fue necesario desarrollar pruebas de sensibilidad alta utilizando inmunoanálisis (quimiluminiscencia) (1990s), con las cuales, mediante la caracterización de la proteína y la obtención de anticuerpos específicos, se logró una prueba ultrasensible (PCR-us), lo cual ha mejorado sustancialmente la sensibilidad y la reproducibilidad, por ello, es posible determinar concentraciones inferiores a 1 mg/L, observadas en la población sana.<sup>37, 38</sup> En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada por varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió PCR-us y se encontró que este fue un predictor potente de futuros eventos cardiovasculares.<sup>35, 39</sup>

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (*CDC: The Center for Disease Control and Prevention*) y la Asociación Americana del Corazón (*AHA: American Heart Association*) publicaron en el 2003 la primera de una serie de pautas para establecer el uso de PCR-us conjuntamente con el perfil tradicional de riesgos, y propuso su uso como único marcador inflamatorio actualmente disponible con una estandarización adecuada y con valor predictivo para justificar su uso en la práctica clínica. Se definieron concentraciones de PCR-us (mg/dL) para bajo (< 1), mediano (1-3) y alto (> 3) riesgo cardiovascular. Concluyeron, que el mejor



uso de la PCR-us se encuentra en pacientes con riesgo intermedio en la escala de Framingham y la indicación de su determinación estaría de acuerdo al juicio clínico del médico tratante, de acuerdo a cada paciente en particular.<sup>16</sup> En este estudio, los diabéticos no controlados mostraron un promedio de la PCR-us de 1,2 mg/dL, en contraste, los controlados exhibieron una media de 0,52 mg/dL.

El mecanismo biológico por el cual la PCR aumenta en pacientes con DM tipo 2 no controlados no está completamente establecido, sin embargo, existen explicaciones posibles al respecto.<sup>40</sup> Una de ellas es el estrés oxidativo generado por la hiperglucemia, como también, el aumento en la expresión de citocinas por los adipocitos, la cual está implicada en la generación de inflamación que se evidencia por el aumento de marcadores como la PCR, sugiriendo, que las citocinas pueden jugar papel relevante en la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, así, como en las elevaciones de las concentraciones de la PCR.<sup>22, 41, 39</sup> Ésta, también disminuye la activación de la enzima ácido nítrico sintasa, y por ende, la síntesis endotelial del óxido nítrico, e incrementa la expresión de moléculas de adhesión al endotelio celular, endotelina 1 y el activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1),<sup>42</sup> factores que generan las complicaciones diabéticas cuya consecuencia puede estar directamente relacionada con el desarrollo de aterosclerosis. Así, la respuesta inflamatoria parece ser importante en el desarrollo de enfermedad de la arteria coronaria en sujetos con DM tipos 1 y 2.<sup>43</sup>

### CONCLUSIONES

En el diabético, la glucemia aislada no es un parámetro representativo para valorar el buen control metabólico, el estándar de referencia, es la hemoglobina glucosilada.

Existió asociación en los incrementos del %

HbA1c y las concentraciones de PCR-us en los diabéticos con pobre control metabólico.

Los diabéticos controlados exhibieron concentraciones de la PCR-us dentro de las cifras consideradas de referencia.

Las concentraciones elevadas de PCR-us se relacionan con porcentajes aumentados de HbA1c. Este hallazgo sugiere asociación entre el control glucémico y los niveles de PCR-us en individuos con diabetes establecida.

La elevación en las concentraciones de la PCR-us en diabéticos no controlados, demuestra la predisposición a desarrollar eventos coronarios.

### REFERENCIAS

1. Alberti, K.G.; Zimmet, P.Z. For the WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine (Diabetic Med)*, 1998, 5, 539-53.
2. Festa, A.; D'agostino, R. Jr.; Tracy, R.P. y col. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes*, 2002, 51, 1131 - 1137.
3. Monnier, V.M.; Sell, D.; Genuth, S. Glycation Products as Markers and Predictors of the Progression of Diabetic Complications. *New York Academy of Sciences (Ann. N.Y. Acad. Sci)*, 2005, 1043, 567 - 581.
4. Sivitz, W.I. et al. Skin collagen glycation products predict the progression risk of diabetic retinopathy and nephropathy in the epidemiology of diabetes and intensive control study (EDIC). *Diabetes*, 2004, 53, A58.
5. Kriketos, A.; Greenfield, J.; Peake, P.; Furler, S.; Denyer, G.; Charlesworth, J.; Campbell L. Inflammation, insulin resistance and adiposity. *Diabetes Care*, 2004, 27, 2033 - 2040.

6. Stratton, I.M.; Adler, A.I.; Neil, A.W.; Matthews, D.R.; Manley, S.E.; Cull, C.A. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal (BMJ)*, 2000, 321, 405 - 412.
7. Maillard, L.C. Condensation des acides aminés sur les sucres; formation de melanoidines par voie méthodique. *Academy of Sciences Paris (CR Acad Sci Paris)*, 1912, 154, 66 - 68.
8. Gugliucci, A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglucemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Revista Médica del Uruguay (Rev Med Uruguay)*, 2000, 16, 58 -75.
9. Brownlee, M.; Cerami, A.; Vlassara, H. Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New England Journal of Medicine (N Engl J Med)*, 1988, 318, 1315 - 1321.
10. González, F.L.; Castello, P.R.; Gagliardino, J.J.; Rossi, J.P. La glicación de las proteínas y su participación en enfermedades humanas. *Revista Ciencia Hoy*, 2000, 10, 58.
11. Ridker, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, 107, 363-369.
12. Yudkin, J.S.; Panahloo, A.; Stehouwer, C.; Emeis, J.J.; Bulmer, K.; Mohamed-Ali, V.; Denver, A.E. The influence of improved glycaemic control with insulin and sulphonylureas on acute phase and endothelial markers in type II diabetic subjects. *Diabetologia*, 2000, 43, 1099 -1106.
13. Rahbar, S. The Discovery of Glycated Hemoglobin. A Major Event in the Study of Nonenzymatic Chemistry in Biological Systems. *Annals of the New York Academy of Sciences (Ann. N.Y. Acad. Sci.)*, 2005, 1043, 9 -19.
14. Patel, V.B.; Robbins, M.A.; Topol, E.J. C-reactive protein: a golden marker for inflammation and coronary artery disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine (Cleve Clin J Med)*, 2001, 68, 6, 521-524.
15. Pepys, M.B.; Berger, A. The renaissance of C reaction protein. It may be a marker not only of acute illness but also of future cardiovascular disease. *British Medical Journal (BMJ)*, 2001, 322, 4 - 5.
16. Pearson, T.A.; Mensah, G.A.; Alexander, R.N. Markers of inflammation and Cardiovascular Disease: Application to clinical and public Health Practice: A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107, 499-511.
17. Du Clos, T.W. Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine (Helsinki) (Ann Med)*, 2000, 32, 274 - 278.
18. Pepys, M.B.; Baltz, M.L. Acute phase proteins with special referente to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum Amyloid A protein. *Immunology*, 1983, 34, 141-212.
19. Thompson, D.; Pepys, M.B.; Wood, S.P. The physiological structure of human C reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, 1999, 7, 2, 169 -177.
20. Legrand, W.; Visser, C.; Snidjer, M.B.; Dekker, Jm.; Visser, M.; Stehouwer, C.D. C-reactive protein and diabetes mellitus type 2. *Diabetologia*, 2001, 44 (Suppl 1), 115A.
21. TAN, K.C. et al. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, 223 - 228.
22. TIEJIAN, W.U.; DORN, J.P.; DONAHUE, R.P.; SEMPOS, C.T.; TREVISAN, M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose and haemoglobin glycosylated. *American Journal of Epidemiology (Am J Epidemiol)*, 2002, 155, 65 - 71.
23. Freeman, Dj.; Norrie, J.; Caslake, M.J.; Gaw, A.; Ford, I.; Lowe, G.D.; O'reilly D.S.; Packard, C.J.; Sattar, N. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*, 2002, 51, 1596 - 600.
24. Londoño De La Cuesta, J.L.; Alvarado, E.J.; Casas J.V.; Rosella, D.A. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud resolución 008430. Ministerio de Salud. Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico. Santa Fé

- de Bogotá, D.C. 1993.
25. Knowles, B.J.; Haigh, W.B.; Michaud, G.C. And Marchesi, V.T.: A monoclonal antibody-based immunoassay for hemoglobin A1c. *Diabetes*, 1986, 35, Supplement: 94A.
  26. Trinder, P. Método enzimático colorimétrico para la determinación de glucemia. *Annals of Clinical Biochemistry (London) (Ann Clin Biochem)*, 1969; 6: 24-30.
  27. Fudenberg, H.; Suites, D.; Caldwell, J.L.; Wello, J.V. Análisis inmunoreactivo. En: Fudenberg, H.; Suites, D.; Caldwell, J.L.; Wello, J.V. *Manual de Inmunología Clínica*. 2° ed. Manual Moderno, 1980, 401- 404.
  28. Orrego, A. Diabetes Mellitus. En: Corporación de Investigaciones Biológicas, CIB. 6ª edición, 2004.
  29. Babic, A.M.; Sacks, D.B. Glycated hemoglobin. The marker for long-term glycemic control of diabetes mellitus. *Clinical Laboratory News (Clin Lab News)*, 2003, 29, 2, 8-10.
  30. Selvin, E.; Marinopoulos, S.; Berkenblit, G.; Tejal, R.; Brancati, F.; Powe, N.; Golden, S. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine Complications*, 1999, 13, 211- 215.
  31. Pepys, M.B.; Hirschfield, G.M. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation (J Clin Invest)*, 2003, 111, 1805-1812.
  32. Rodríguez-Moran, M. and Guerrero-Romero, F. Increased Levels of C-reactive protein in noncontrolled type 2 diabetic subjects. *Journal of Diabetic Complications (J Diabetes (Ann Intern Med))*, 2004, 141, 421- 431.
  33. González, A.; Malanco, L.M.; Sánchez, M.; Elizondo, S.; Navarro, J.E.; Rosillo, S. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Revista Mexicana de Cardiología (Rev Mex Cardiol)*, 2006, 17, 2, 71 - 82.
  34. Ridker, P.M.; Hennekens, Ch.; Buring, Je.; Rifai, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine (N Engl J Med)*, 2000, 342, 836 - 843.
  35. Nakanishi, S.; Yamane, K.; Kamel, N.; Okuro, M.; Kohno, N. Elevated C-Reactive Protein is a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*, 2003, 26, 2754 -2757.
  36. Schillinger, M.; Exner, M.; Amighi, J.; Wolfgang, M.; Sabeti, S.; Rumpold, H.; Wagner, O.; Minar, E. Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation*, 2003, 108, 2323 - 2328.
  37. Ridker, P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001, 103, 1813 - 1818.
  38. Llorca, J.; González-Quirós, M.; Sanpedro, I.; García-Unzueta, M.T. Y Berrazueta, J.R. Reproducibilidad de los análisis de proteína C reactiva. *Revista Española de Cardiología (Rev Esp Cardiol)*, 2002, 55, 1101 - 1104.
  39. Pickup, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, 813 - 823.
  40. King, D.; Mainous, A.; Buchanan, T.; Pearson, W. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26, 1535-1539.
  41. Pradhan, A. D.; Manson, J.E.; Rifai, N.; Buring, J.E.; Ridker, P.M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 2001, 286, 3, 327-334.
  42. Ikeda, U.; Maeda, Y.; Yamamoto, K.; Shimada, K. C-Reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovascular Research (Cardiovasc Res)*, 2002, 56, 86 -92.
  43. Pasceri, V.; Willerson, J.T.; Yeh, E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, 102, 2165 - 2168.