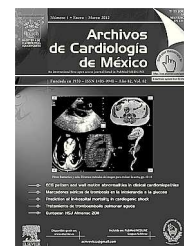




Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Determinación de marcadores séricos de trombosis e inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa: evidencia de un estado protrombótico

Héctor Lucas-Luciardi,¹ Sofia G. Berman,¹ Sergio Chain,¹ Gabriela Feldman,¹ Ramón N. Herrera,¹ Juan A. Muntaner,¹ Enrique J. del Pino,¹ Jesús Martínez-Reding,² Carlos R. Martínez-Sánchez.²

¹ Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.

² Instituto Nacional de Cardiología de México Ignacio Chávez. México D.F., México.

Recibido el 14 de marzo de 2011; aceptado el 4 de octubre de 2011.

PALABRAS CLAVE

Intolerantes a la glucosa;
Estado protrombótico;
Inflamación; Disfunción
del sistema fibrinolítico;
Argentina.

Resumen

Objetivo: Este estudio fue diseñado para explorar la presencia de un estado protrombótico, disfunción fibrinolítica e inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa, mediante la evaluación de los marcadores séricos de trombosis, fibrinólisis e inflamación.

Métodos: Se estudiaron 48 individuos consecutivos, 25 intolerantes a la glucosa: (nueve hombres y 16 mujeres, 50.0 ± 9.2 años) y 23 sujetos control (seis hombres y 17 mujeres, 48.0 ± 11 años). Se compararon entre ambos grupos los niveles de dímero-D y fibrinógeno como marcadores de trombosis, el PAI-1 como marcador de fibrinólisis y la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de inflamación.

Resultados: En los sujetos intolerantes a la glucosa respecto al grupo control, se observaron diferencias significativas en los marcadores de trombosis: fibrinógeno 317.7 ± 32.1 vs. 266.7 ± 25.4 mg/dL ($p < 0.0001$), dímero-D 489.6 ± 277.3 vs. 345.8 ± 158.9 ng/mL ($p < 0.01$) y en el marcador de fibrinólisis PAI-1 66.4 ± 30.7 vs. 35.5 ± 31.0 ng/mL ($p < 0.006$). En el marcador de inflamación, PCR-us no se observó diferencia significativa, respecto al grupo control 0.45 ± 0.6 vs. 0.38 ± 0.4 mg/dL ($p < 0.28$).

Conclusiones: Estos resultados sugieren la presencia de un estado protrombótico con disfunción del sistema fibrinolítico, en sujetos intolerantes a la glucosa.

Correspondencia: Héctor Lucas Luciardi. Universidad de Tucumán. Chile 372 (4000) Tucumán Argentina. Teléfono/Fax: 54 38 1430 6518. Correo electrónico: hectorlucas@arnet.com.ar

KEYWORDS

Impaired glucose tolerance; Prothrombotic state; Inflammation; Fibrinolytic dysfunction; Argentina.

Determination of blood markers and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance

Abstract

Objective: This study was designed to explore the presence of a prothrombotic state, fibrinolytic dysfunction and inflammation in impaired glucose tolerance subjects, by evaluating serum markers of thrombosis, fibrinolysis and inflammation.

Methods: In 48 consecutive adults, 25 patients with impaired glucose tolerance (nine men and 16 women, 50.0 ± 9.2 years) were compared with 23 control subjects (six men and 17 women, 48.0 ± 11 years). The markers of thrombotic activation used were D-dimer and fibrinogen. Fibrinolysis dysfunction was evaluated with plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and the inflammatory marker studied was hs-C reactive protein (hs-CRP).

Results: The markers of thrombotic state were significantly higher in patients with impaired glucose tolerance (IGT) than in controls: D dimer (489.6 ± 277.3 vs. 345.8 ± 158.9 ng/mL) ($p < 0.01$) and fibrinogen (317.7 ± 32.1 vs. 266.7 ± 25.4 mg/dL) ($p < 0.0001$). Fibrinolytic marker PAI-1 also differed significantly between the two study groups (66.4 ± 30.7 vs. 35.5 ± 31.0 ng/mL) ($p < 0.006$). However, hs-CRP, as inflammation marker, (0.45 ± 0.62 mg/dL vs. 0.38 ± 0.47) did not differ significantly between the two study groups (>0.28).

Conclusion: This result suggests the presence of a prothrombotic state with fibrinolytic dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance.

Introducción

Actualmente, por su creciente prevalencia, se considera al síndrome metabólico (SM), la obesidad y la diabetes mellitus, como las nuevas epidemias del siglo XXI, y dado su impacto en salud pública, se ha prestado especial atención a estas poblaciones de alto riesgo.¹ El SM se caracteriza por la presencia de un estado protrombótico e inflamatorio con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial sistémica, dislipemia aterogénica y obesidad abdominal.^{2,3} Cada una de estas anormalidades promueve el desarrollo de aterosclerosis, pero su agrupación incrementa considerablemente la morbimortalidad cardiovascular, por aumento del riesgo aterogénico. Un rasgo clave del SM, es la resistencia a la insulina.

En los sujetos intolerantes a la glucosa, no está suficientemente estudiada la existencia de un estado protrombótico e inflamatorio subyacente. La intolerancia a la glucosa es uno de los integrantes de este síndrome. El riesgo de desarrollar diabetes en el seguimiento, fue significativamente mayor en los sujetos con SM e incremento de su peso corporal. En el SM, la prevalencia de diabetes tipo 2 se incrementa cinco veces y la de enfermedad cardiovascular aumenta de dos a tres veces.⁴ El nivel basal de los marcadores de trombosis (dímero-D y fibrinógeno), del marcador de actividad fibrinolítica: activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de su inhibidor el PAI-1 (inhibidor del activador tisular del plasminógeno), está alterado en los sujetos con SM.⁵ El aumento de los niveles de PAI-1, constituye una característica principal del síndrome de resistencia a la insulina.^{6,7}

El nivel de glucemia en ayunas, suele estar significativa y positivamente asociado con los niveles plasmáticos de PCR-us (proteína C reactiva-ultrasensible), lo que sugiere que un estado proinflamatorio puede promover el desarrollo de eventos cardiovasculares en sujetos con

diabetes, intolerancia a la glucosa y glucemia alterada en ayunas.⁸ Más aún, se ha reportado a la inflamación subclínica como un poderoso predictor de eventos cardiovasculares, y se sugiere su estrecha relación con la resistencia a la insulina.⁹

El objetivo principal del presente trabajo de investigación, fue valorar el nivel de los marcadores plasmáticos de trombosis (dímero-D y fibrinógeno), de fibrinólisis (PAI-1) y de inflamación (PCR-us), en sujetos intolerantes a la glucosa.

Métodos

Desde enero hasta noviembre de 2009, se incluyeron en forma consecutiva un total de 48 participantes mayores de 30 años, que cumplían con alguno de los siguientes criterios de inclusión: considerados de alto riesgo para desarrollar diabetes: antecedentes de diabetes en familiares de primer orden, antecedentes personales de diabetes gestacional, sobrepeso.

El diseño del estudio y los consentimientos informados fueron revisados y aprobados por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Centro de Salud "Zenón J. Santillán", de San Miguel de Tucumán, Argentina.

De acuerdo a los resultados obtenidos se discriminaron dos grupos: 1) intolerantes a la glucosa ($n=25$), aquellos con glucemia alterada en ayunas ($100-125$ mg/dL) y prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) anormal ($140-199$ mg/dL), y 2) controles ($n=23$) con glucemia en ayunas <100 mg/dL y PTOG <140 mg/dL (dos horas poscarga de 75 g de glucosa anhidra). Las determinaciones empleadas para la evaluación del perfil glucémico fueron glucemia en ayunas, glucemia dos horas poscarga e insulina en ayunas.

Los criterios de exclusión fueron: diabetes, enfermedad cardiovascular (enfermedad arterial coronaria documentada, deterioro de la función ventricular,

Tabla 1. Características clínicas de los grupos control e intolerantes a la glucosa.

| Características | Grupo 1 Intolerantes a la Glucosa n=25 | Grupo 2 Controles n=23 | p |
|--|---|------------------------------|--------|
| Mujeres | 16 (64%) | 17 (73.9%) | NS |
| Edad promedio en años | 50.0 ±9.2 | 48.0 ±11 | NS |
| Glucemia en ayunas (mg/dL) | 118.15 ± 8.7 | 87.2 ± 7.7 | <0.001 |
| Insulina en ayunas (UI/mL) | 13.75 ± 4.11 | 11.18 ± 2.13 | <0.004 |
| Circunferencia de cintura en hombres (cm) | 115.27 ±15.4 | 102 ± 9.2 | NS |
| Circunferencia de cintura en mujeres (cm) | 105.75 ± 11.6 | 105.95 ± 13.5 | NS |
| Índice de masa corporal (IMC) | 34.1 ±7.1 | 31.3 ±6.6 | NS |
| Peso (Kg) | 89.0 ±22.2 | 82.6 ±19.5 | NS |
| Historia de dislipidemia | 11 (44%) | 7 (32.5%) | NS |
| Sedentarismo | 15 (60%) | 14 (58.9%) | NS |
| Tabaquismo | | | |
| - No fumador (incluye ex-fumadores) | 10 (40%) | 10 (41.7%) | NS |
| - Fumador habitual | 15 (60%) | 13 (58.3%) | NS |
| Consumo regular de alcohol | 4 (16%) | 4 (15.9%) | NS |
| Estrés | 10 (78%) | 19 (85.9%) | NS |
| Diabetes gestacional previa | 2 (6%) | 2 (7.9%) | NS |
| Historia de hipertensión | 13 (52%) | 12 (50.9%) | NS |
| - Promedio de tensión arterial sistólica (mmHg) | 132 ±21 | 128.0 ±23 | |
| - Promedio de tensión arterial diastólica (mmHg) | 84.9 ±10 | 84.0 ±14 | |

NS= No Significativa

hipertensión arterial no controlada), enfermedad hepática y renal, enfermedades con procesos inflamatorios activos, embarazo, enfermedades y tratamientos que afecten la tolerancia a la glucosa (feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia, asma bronquial dependiente de corticoides, inhibidores de las proteasas, antipsicóticos) y consumo de drogas. Se excluyeron también pacientes con evidencia clínica de infecciones virales agudas y crónicas, infección respiratoria aguda, ingesta de antiinflamatorios no esteroides, problemas dentales, o cualquier tipo de cirugía, en la semana previa a la toma de la muestra de sangre, que podrían influenciar los hallazgos del estudio.

Los participantes seleccionados fueron evaluados a través de un cuestionario y una historia clínica, examen físico y registros de presión arterial, peso, índice de masa corporal y circunferencia de cintura. También se obtuvo un electrocardiograma basal con registro de doce derivaciones. Los participantes seleccionados asistieron a una visita programada en la mañana, luego de un ayuno >10 horas, sin ingesta de alcohol. Se obtuvo una muestra de

sangre de vena antecubital, para un análisis de laboratorio que incluyó glucemia basal y perfil lipídico. Los niveles de fibrinógeno fueron medidos utilizando el método nefelométrico automático BNIT Dade Behring. Para la determinación del fibrinógeno, la sangre fue anticoagulada con citrato trisódico 3.8% y mantenida en hielo hasta su centrifugación.

Luego de obtener en ayunas muestra de sangre, se administraron 75 g de glucosa anhidra en 300 mL de agua, para obtener una muestra adicional de sangre y determinar los niveles de glucosa plasmática, dos horas poscarga.

Para investigar la existencia de un estado protrombótico, se determinaron los niveles de dímero-D y fibrinógeno. Como medida funcional de la fibrinólisis, se determinó el nivel del PAI-1. La presencia de un estado proinflamatorio se determinó a través de la PCR-us, empleando kits de reactivos disponibles comercialmente.

Análisis estadístico: Los datos demográficos y las pruebas utilizadas para clasificar a los sujetos con intolerancia a la glucosa y controles, se describen mediante su frecuencia, con excepción de la edad, para la cual se emplea la media y la desviación estándar (DE).

Las variables protrombóticas (dímero-D, fibrinógeno) y la variable fibrinolítica (PAI-1), se describen con la media y la DE, en ambos grupos. Para las características métricas de los datos, la significación de las diferencias entre los pacientes intolerantes a la glucosa y los controles, se determinó con el test de la U de Mann-Whitney.

Para las variables inflamatorias (fibrinógeno y PCR-us), se calculó la media y la DE. La significación de las diferencias entre pacientes intolerantes a la glucosa y los controles, también se determinó con el test de la U de Mann-Whitney.

Para considerar la significación de las diferencias, se tuvo en cuenta un valor de $p < 0.05$.

Se realizaron el análisis descriptivo y las comparaciones de las variables, mediante el empleo del paquete estadístico SPSS.

Resultados

De los 48 participantes consecutivos incluidos en este estudio, 25 tuvieron glucemia alterada en ayunas y PTOG anormal, e integraron el grupo uno, intolerantes a la glucosa. Por otra parte, 23 tuvieron glucemia en ayunas y PTOG normal, éstos constituyen el grupo dos, sujetos controles. Las características clínicas de ambos grupos fueron comparables (Tabla 1).

La prevalencia de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en los grupos intolerantes a la glucosa y controles fueron similares (Tabla 2).

El perfil glucémico de los intolerantes a la glucosa, mostró glucemia alterada en ayunas en un sujeto (4%), intolerancia a la carga oral de glucosa en 24 sujetos (96%) y en forma combinada, glucemia alterada en ayunas e intolerancia a la carga oral de glucosa en 13 sujetos (52%).

En el grupo uno (intolerantes a la glucosa), las concentraciones sanguíneas investigadas de biomarcadores de trombosis: dímero-D y fibrinógeno fueron significativamente superiores, respecto al grupo 2 (controles) ($p < 0.01$ y $p < 0.0001$ respectivamente), y el biomarcador de fibrinólisis

Tabla 2. Perfil lipídico en controles e intolerantes a la glucosa.

| | Grupo 1 Intolerantes a la glucosa n=25 | Grupo 2 Controles n=23 | p |
|--------------------------------------|---|------------------------------|----|
| Prevalencia de hipercolesterolemia | 12 (46%) | 14 (60.86%) | NS |
| Colesterol (mg/dL) | 199.0 ± 40.3 | 214.0 ± 48.6 | NS |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 133.4 ± 38.4 | 144.0 ± 41.58 | NS |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 38 ± 7 | 44.22 ± 7.9 | NS |
| Hombres | 36.89 ± 5.80 | 42 ± 5.33 | NS |
| Mujeres | 38.84 ± 7.28 | 45 ± 8.62 | NS |
| Prevalencia de hipertrigliceridemia | 17 (66%). | 10 (43.47%). | NS |
| Triglicéridos (mg/dL) | 182.0 ± 74.0 | 156.0 ± 75.3 | NS |
| Triglicéridos / colesterol-HDL (SRI) | 4.9 ± 2.1 | 3.67 ± 1.97 | NS |

NS= No Significativa

(PAI-1) también fue significativamente mayor, respecto al grupo dos (controles), ($p < 0.006$) (Tabla 3).

En relación al biomarcador de inflamación, los niveles PCR-us no fueron significativamente diferentes en el grupo uno (intolerantes a la glucosa), respecto al grupo dos (controles), ($p < 0.28$) (Tabla 3).

Discusión

Aunque se sabe que el 75% de los pacientes con diabetes, muere de complicaciones cardiovasculares, la alta prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), fue apreciada sólo recientemente. En el *Euro Heart Survey*, el 58% de los pacientes con SCA presentaban una respuesta anormal a la sobrecarga oral de glucosa.¹⁰ Actualmente, se atribuye gran importancia a la intolerancia de la glucosa en ayunas, y de la intolerancia a la carga de glucosa, como factores de riesgo cardiovascular.¹¹ La intolerancia a la glucosa es además uno de los componentes del SM.

La *American Diabetes Association* (ADA) ha definido el valor de glucemia alterada en ayunas entre 110 y 125 mg, como intolerancia a la glucosa en ayunas. Y como intolerancia a la carga oral de glucosa, una PTOG con cifras a las dos horas, entre 140 y 199 mg/dL.¹² La evaluación para detectar alteraciones de la glucemia en ayunas o a la carga oral de glucosa, debería realizarse en sujetos mayores de 45 años de edad, con sobrepeso expresado por el índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 kg/m², y también en menores de 45 años de edad, si presentan otro factor de riesgo agregado.¹³

Se discute en la actualidad, si es necesaria la PTOG para identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus.¹⁴ Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE)¹⁵ y la *International Diabetes Federation* (IDF),¹⁶ recomiendan la PTOG aún en ausencia de glucemia

Tabla 3. Marcadores de inflamación, trombosis y fibrinólisis.

| Variables | Grupo 1 Intolerantes a la glucosa | Grupo 2 Controles | Valores normales | p |
|-------------------|---|----------------------|---------------------|---------|
| Dímero-D ng/mL | 489.63 ± 277.34 | 345.83 ± 158.96 | 350 ± 110 | <0.01 |
| PAI-1 ng/mL | 66.48 ± 30.73 | 35.54 ± 31.01 | 35 ± 16 | <0.006 |
| Fibrinógeno mg/dL | 317.78 ± 32.15 | 266.7 ± 25.47 | 200 - 400 | <0.0001 |
| PCR-us mg/dL | 0.458 ± 0.621 | 0.389 ± 0.474 | 0.19 ± 0.12 | <0.28 |

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

alterada en ayunas, al considerar que la intolerancia a la carga oral de glucosa es un factor de riesgo metabólico, que define al SM. Sin embargo, el ATP III no recomienda la PTOG, argumentando que no compensa los costos e inconvenientes en la práctica habitual.¹⁷

Hay factores de riesgo asociados al SM, que fueron evaluados en nuestra investigación tanto en el grupo uno (intolerantes a la glucosa), como en el grupo dos (controles) y los resultados obtenidos, los mencionamos a continuación. Los niveles de triglicéridos y el valor de la relación triglicéridos/HDL, no presentó diferencias significativas en ambos grupos. El 72% de los sujetos de ambos grupos tuvo una circunferencia de cintura mayor de 100 cm, sin diferencia significativa. La actividad física se asocia con valores aumentados de circunferencia de cintura. En nuestro estudio el grado de actividad física, fue señalado por el propio participante. Este tipo de autoevaluación es considerada hoy, como válida.¹⁸ La prevalencia de sedentarios fue similar en ambos grupos. El estrés involucra al conjunto de reacciones biológicas cognitivas y conductuales entre individuo y entorno. El estrés crónico se asocia a intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, en la depresión los marcadores de inflamación están elevados.¹⁹ En situaciones de estrés agudo psicosocial, los componentes metabólicos del síndrome de resistencia a la insulina, el fibrinógeno, el tPA, y el PAI-1 están alterados.²⁰ En nuestra investigación en ambos grupos, se observó alta prevalencia de la variable estrés psicosocial en el grupo uno (intolerantes a la glucosa) y en el grupo dos (controles) ($p =$ No Significativa NS). Sin embargo, los valores de insulina en ayunas en el grupo uno (intolerantes a la glucosa) (13.75 ± 4.11 UI/mL) y en el grupo dos (controles) (11.18 ± 2.13 UI/mL), si tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.004$).

En los sujetos con SM como lo muestran los estudios SHARE y SHARE-AP (*Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples*), está alterado el nivel basal de los marcadores de estado protrombótico y trombosis (dímero-D y fibrinógeno), y de actividad fibrinolítica: t-PA y PAI-1.

La resistencia a la insulina y el SM promueven, a través del estrés oxidativo, alteraciones que crean un estado protrombótico e inflamatorio.²¹ El estado protrombótico

se define como la condición caracterizada por un desbalance en la hemostasis, con tendencia a un estado hipercoagulable,²² que puede detectarse por la determinación de marcadores protrombóticos, de activación hemostática como el dímero-D y el fibrinógeno.²³

Los resultados de nuestra investigación en sujetos intolerantes a la glucosa, mostraron niveles plasmáticos significativamente elevados de dímero-D ($p<0.01$), marcador de la existencia de un estado protrombotico, en relación al grupo control.

El fibrinógeno incrementado mantiene fuerte relación lineal, con los tradicionales factores de riesgo para Enfermedad Cerebro Vascular (ECV).²⁴ El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), estableció una relación lineal entre los niveles de fibrinógeno y las concentraciones de insulina en ayunas.²⁵ Un meta-análisis de estudios sobre fibrinógeno plasmático,²⁶ estimó que con niveles aumentados de fibrinógeno (IC 95%:1.6-2.0), existe una relación de riesgo para enfermedad arterial coronaria de 1.8, dato confirmado en el *Fibrinogen Studies Collaboration*.²⁷ Esta relación de riesgo es ligeramente más débil que la del colesterol, presión sanguínea y tabaquismo, que es típicamente alrededor de dos.²⁸ El fibrinógeno, junto a la viscosidad plasmática y el recuento de glóbulos blancos aumentados, son fuertes predictores de eventos isquémicos cardíacos.²⁹ Los resultados de nuestra investigación mostraron niveles plasmáticos significativamente más elevados de fibrinógeno ($p<0.0001$), en sujetos intolerantes a la glucosa en relación al grupo control, caracterizando la presencia de un estado protrombótico.

La disfunción del sistema fibrinolítico es una piedra angular del SM y se refleja por concentraciones elevadas del PAI-1 y disminuidas del t-PA.³⁰ Esta alteración funcional de la actividad fibrinolítica, explicaría la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en este síndrome.

En sujetos con resistencia a la insulina, los niveles aumentados de PAI-1 junto al mayor IMC, sostienen la hipótesis de que la obesidad abdominal se asocia con disfunción del sistema fibrinolítico.³¹ El estudio SHARE-AP, mostró que el nivel basal de los marcadores de trombosis y actividad fibrinolítica, está alterado en los sujetos con SM y que estos sujetos sufren más enfermedad cardiovascular, que los sujetos sin SM.

En el *Framingham Offspring Study*, los niveles del PAI-1 y del antígeno del t-PA, fueron mayores en los intolerantes a la carga de glucosa que en sujetos del grupo control ($p<0.001$).³² Los resultados de nuestra investigación en intolerantes a la glucosa, muestran niveles plasmáticos significativamente más elevados de PAI-1, marcador de disfunción del sistema fibrinolítico ($p<0.006$), en relación al grupo control.

La inflamación podría ser uno de los mecanismos, por los que la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión, factores de riesgo conocidos para diabetes, promueven el desarrollo de esta enfermedad, declarada por el NCEP como de riesgo coronario equivalente. Se ha reportado a la inflamación subclínica como un poderoso predictor de eventos cardiovasculares, y se sugiere su estrecha relación con la resistencia a la insulina y el SM.³³ El nivel de glucemia en ayunas está asociado con los niveles plasmáticos de PCR-us, lo que sugiere un estado proinflamatorio que puede promover eventos cardiovasculares, en sujetos

con diabetes, intolerancia a la glucosa y glucemia alterada en ayunas.³⁴

La escasa variabilidad biológica de la PCR-us y su vida media plasmática prolongada (18-20 horas), permite determinaciones seguras y confiables, tanto en sangre fresca como en una muestra congelada, sin la necesidad de procedimientos especiales de recolección. Se ha propuesto la interpretación clínica de la PCR-us, utilizando rangos: menor de 1mg/L, de 1-3mg/L y mayor de 3 mg/L. Ridker y colaboradores plantearon el beneficio adicional de la PCR-us, para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular más allá del estado del SM.³⁵

El IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*),³⁶ demostró en sujetos sanos no diabéticos, que quienes desarrollaron diabetes en los próximos cinco años, presentaban niveles basales más elevados de PAI-1, fibrinógeno y PCR-us. Los datos de los estudios referidos, sugieren la relación entre inflamación y SM.³⁷

En nuestra investigación, los niveles de PCR-us no difirieron significativamente en el grupo uno (intolerantes a la glucosa) ($p<0.28$), en relación al grupo dos (controles). Este resultado no concluyente de nuestra investigación, sobre la presencia de un estado inflamatorio subyacente, requerirá de un tamaño de muestra mayor para evaluar en su justo término la relación/interacción entre PCR-us (marcador sistémico de inflamación) y el fibrinógeno, que si mostró niveles plasmáticos significativamente más elevados ($p<0.0001$), en sujetos intolerantes a la glucosa respecto al grupo control.

Limitaciones del estudio

Este trabajo presenta las limitaciones propias del diseño de los estudios de corte transversal, que sólo permiten analizar asociaciones y no pueden proveer evidencia de causalidad, aunque si generar hipótesis.

Probablemente el tamaño de la muestra sea la causa de los resultados no concluyentes entre los marcadores de un estado inflamatorio, la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Estudios futuros con una muestra de mayor tamaño podrán confirmar la presencia o no, de un estado inflamatorio subyacente en sujetos intolerantes a la glucosa.

Conclusiones

Los resultados de esta investigación, con niveles plasmáticos significativamente elevados de dímero-D ($p<0.01$), fibrinógeno ($p<0.0001$) y PAI-1 ($p<0.006$) proveen evidencia de que existe un estado protrombótico con disfunción del sistema fibrinolítico y disfunción endotelial, en sujetos intolerantes a la glucosa, quienes presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares.

Referencias

1. Rosas-Peralta M, Martínez-Reding J, Martínez-Sánchez C. Aspectos epidemiológicos. Clínicas Mexicanas de Cardiología. Síndrome Metabólico. Factores de riesgo cardiovascular. 1º Edición. México:PyDesa;2011:1-18.
2. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998;81:18B-25B.

3. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
4. Barbosa JB, Moura Da Silva AA, De Flores Barbosa F. Síndrome metabólico en ambulatorio cardiológico. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:44-51.
5. Lakka H, Laaksonen D, Lakka T, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
6. Anand S, Yi Q, Gerstein H, et al. For the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE) and Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples (SHARE-AP) Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-425.
7. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of Type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
8. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *The Lancet* 2005;366:1954-1959.
9. Aronson D, Bartha P, Zinder O, et al. Association between fasting glucose and C reactive protein in middle-aged subjects. *Diabet Med* 2004;21:39-44.
10. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, et al. Sub-clinical inflammation is strongly related to insulin resistance but no to impaired insulin secretion in high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002;51:743-749.
11. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
12. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-157.
13. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-759.
14. American Diabetes Association (ADA). Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S21-S24.
15. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: Do we need the oral glucose tolerance test. *Ann Intern Med* 2002;136:575-581.
16. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1297-1303.
17. Alberti K, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation (IDF) consensus. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
18. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-438.
19. Taylor H, Jacobs D, Schucker B, et al. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 1978;31:741-755.
20. Vrijkotte TG, Van Doornen LP, De Geus EJ. Work Stress and metabolic and hemostatic risk factors. *Psychosom Med* 1999;61:796-805.
21. Jern C, Eriksson E, Tengborn L, et al. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemost* 1989;62:767-771.
22. Stratton I, Adler A, Neil H, et al. Association of glycaemia with micro and macrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 2000;321:405-412.
23. Mannucci P, Giangrande P. Detection of prethrombotic state due to procoagulant imbalance. *Eur J Haematol* 1992;48:65-69.
24. Lopez Y, Paloma M, Rifon J, et al. Measurement of prethrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulable states. *Thromb Res* 1999;93:71-78.
25. Stec J, Silbershatz H, Tofler G, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring population. *Circulation* 2000;102:1634-1638.
26. Folsom AR, Wu KK, Davis CE, et al. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991;91:191-205.
27. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.
28. Fibrinogen Studies Collaboration. Collaborative meta-analysis of prospective observational studies of plasma fibrinogen and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Rehabil* 2004;11:9-17.
29. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005;3:1618-1627.
30. Baker I, Pickering J, Elwood P, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count predict myocardial, but not cerebral infarction: Evidence from the Caerphilly and Speedwell cohort. *Thromb Haemost* 2002;87:421-425.
31. Kohler HP, Grant PJ. Mechanisms of disease: plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-1801.
32. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, et al. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factor in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
33. Lindahl B, Nilsson T, Jansson J, et al. Improved fibrinolysis by intense lifestyle intervention: a randomized trial in subjects with impaired glucose tolerance. *J Intern Med* 1999;246:105-112.
34. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, et al. Sub-clinical inflammation is strongly related to insulin resistance but no to impaired insulin secretion in high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002;51:743-749.
35. Aronson D, Bartha P, Zinder O, et al. Association between fasting glucose and C reactive protein in middle-aged subjects. *Diabet Med* 2004;21:39-44.
36. Ridker P, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to the assessment of global cardiovascular risk?. *Circulation* 2004;109:2818-2825.
37. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy R, et al. 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.
38. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of development type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.