



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES
DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.
CUMANÁ ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

ZULEIMA DEL VALLE ORTIZ RODRIGUEZ

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2012



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES
DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2
CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

ZULEIMA DEL VALLE ORTIZ RODRIGUEZ

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2012

VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES DE
RIESGO CARIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.CUMANÁ,
ESTADO SUCRE

APROBADO POR:

Prof. Erika J.Hannaoui R
Asesora

INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
LISTA DE TABLAS	iii
INTRODUCCIÒN	1
METODOLOGÌA	10
Muestra poblacional.....	10
Criterios de selecci3n de la muestra	10
Criterios de exclusi3n	11
Normas de bio3tica	11
Obtenci3n de la muestra	12
Determinaci3n de la concentraci3n de glicemia	12
Determinaci3n de hemoglobina glicada (HbA _{1c}).....	13
Determinaci3n de fibrin3geno	14
Determinaci3n de la concentraci3n s3rica de colesterol	14
Determinaci3n de la concentraci3n s3rica HDL colesterol	14
Determinaci3n de la concentraci3n s3rica LDL colesterol.....	15
Determinaci3n de la concentraci3n s3rica VLDL colesterol.....	15
Determinaci3n de la concentraci3n s3rica de triglic3ridos	16
An3lisis estadístico	16
RESULTADOS Y DISCUSI3N	17
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÌA	31
APÈNDICES	38
HOJAS DE METADATOS	44

DEDICATORIA

Dios y a la Virgen del Valle por darme fuerza y fe para mantenerme optimista y guiarme por el camino de la vida.

Mis padres, por brindarme la educación, por su ilimitada paciencia, confianza y estímulos en los periodos luminosos y oscuros de un trabajo aparentemente interminable.

Mis amigas, compañeras de estudio; por haber compartido conmigo este largo camino, brindarme su apoyo y amistad, estar siempre pendiente de mí y ayudarme aún más allá de sus posibilidades. Un millón de gracias.

AGRADECIMIENTOS

A

La profesora Erika Hannaoui por brindarme desinteresadamente sus conocimientos, por creer en mí y por darme todo el apoyo necesario para la realización de este trabajo.

El profesor Henry De Freitas, por aceptar coasesorarme y orientarme en este trabajo, y sobre todo por el apoyo y comprensión que me ha brindado.

Todo el personal que labora en el área de la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre. A los médicos y en especial a las enfermeras Francis González y Fanny Sánchez por su apoyo en la toma de muestra en el lugar.

El personal que labora en el Laboratorio Clínico Universitario de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, gracias por la colaboración brindada en la realización de este estudio. Muy especialmente a la Licda. Niurka Fajardo.

Todas las personas que de alguna u otra manera contribuyeron para lograr esta meta. Gracias.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Valores de glicemia en ayunas (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011..... **¡Error!**

Marcador no definido.

Tabla 2: Valores de hemoglobina glicada A_{1c} (%) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011..... **¡Error!**

Marcador no definido.19

Tabla 3: Valores séricos de colesterol total (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011. **¡Error!**

Marcador no definido.20

Tabla 4: Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.21**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 5: Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011. 23

Tabla 6: Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011. 25

Tabla 7: Valores séricos de triglicéridos (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011..... 26

Tabla 8: Valores de fibrinógeno (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011. **Error! Marcador no definido.**

RESUMEN

Con la finalidad de evaluar los niveles de fibrinógeno y perfil lipídico, como factores de riesgo cardiovascular, en pacientes diabéticos tipo 2 que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre, durante el periodo comprendido entre los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011, se estudiaron 50 pacientes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 37 y 70 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y evolución igual o menor a 5 años (20 diabéticos bien controlados y 30 diabéticos mal controlados); así mismo, se estudió un grupo control constituido por 25 pacientes aparentemente sanos, de ambos sexos y en el mismo intervalo de edad. Se les determinó niveles de glicemia en ayunas, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), perfil lipídico: colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), baja densidad (LDL-C), y muy baja densidad (VLDL-C), triglicéridos y fibrinógeno. Los resultados fueron sometidos a un análisis de varianza de una vía (ANOVA). El análisis indicó que existen diferencias altamente significativas ($p < 0,001$), entre el grupo de diabéticos tipo 2 bien controlados y el grupo control en relación a los niveles de glicemia, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), VLDL-C, triglicéridos y fibrinógeno y diferencia muy significativas ($p < 0,01$), para los valores de colesterol total. Para los valores de LDL-C se observaron diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$); sin embargo, no se encontró diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$), para los niveles de HDL-C. Entre los pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados y el grupo control se hallaron diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,001$), entre los valores de glicemia, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), colesterol total, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y fibrinógeno y diferencia muy significativas ($p < 0,01$), para los valores de HDL-C. Entre los pacientes diabético tipo 2 bien controlados y mal controlados se evidenció diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,001$),

para los valores de glicemia y hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), para colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y fibrinógeno. Con lo antes expuesto se pudo concluir que el aumento de colesterol, triglicéridos, LDL-C y fibrinógeno, junto con la variaciones de las otras fracciones lipídica VLDL-C, HDL-C, representan factores de riesgo cardíaco en los pacientes diabéticos tipo 2, independientemente del control metabólico en comparación al grupo control.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares han constituido en los últimos años, un problema de salud pública en el mundo. Su impacto en latinoamérica no es diferente al resto de la población, obligando al desenvolvimiento de programas de investigación para su diagnóstico, tratamiento y prevención. En Venezuela, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en adultos (Finízola, 2000).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares causan en el mundo, 12 millones de muertes cada año y representan la mitad de los fallecimientos en los Estados Unidos y otros países desarrollados, representando la enfermedad cardíaca isquémica aguda, aproximadamente un tercio de todas las muertes en individuos entre los 35 y 64 años (Berlanga, 2002). En Venezuela, al igual que en la mayoría de los países en vías de desarrollo, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad; cifras que no son diferentes de las informadas internacionalmente (Torrealba y cols., 1998; Anuario de epidemiología y estadística vital, 2002).

Estudios epidemiológicos realizados en el campo de los trastornos cardiovasculares han permitido identificar, a través de metodologías correlacionales, un conjunto de variables denominadas “Factores de Riesgo” relacionadas con la mayor incidencia de dichos trastornos. Diversos factores indican que, las determinantes de las enfermedades de este tipo son complejas y multicausales (Daniels, 2001; Bustos y cols., 2003).

Los factores de riesgo cardiovascular pueden ser modificables, es decir, aquellos en los que se pueden influir para variar su curso, tales como: tabaquismo, hipertensión, diabetes, niveles de fibrinógeno e hiperlipidemias; y no modificables, en los cuales no existe posibilidad cierta de alterar su establecimiento, entre ellos tenemos la historia familiar, edad y sexo (Mijares, 2003). Diversos estudios señalan la importancia de determinar factores de riesgo cardiovascular en individuos jóvenes, debido a que esto

permite predecir su probabilidad de desarrollar una enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o arterial periférica, y mientras más tempranamente, sean detectados estos factores de riesgo se podría prevenir la aparición de tales enfermedades que se han convertido en un verdadero problema de salud tanto en Venezuela, como en el resto del mundo (Daniels, 2001; Bustos y cols., 2003).

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno heterogéneo del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, y de alteraciones en la estructura y función de los vasos sanguíneos, cuya principal característica es un estado de hiperglicemia crónica debido a la deficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina; así como la resistencia, en grado variable de esta hormona (Andrade y Lifshif, 2000; Conget, 2002).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la DM en las siguientes categorías: tipo 1 insulino-dependiente (DMID), la cual ocurre cuando el páncreas produce poca o ninguna secreción de insulina y suele aparecer antes de la edad adulta; tipo 2 no insulino-dependiente (DMNID), que se caracteriza por una combinación de resistencia periférica a la insulina, dada por una alteración en los receptores de ella en las células y un déficit en su producción; este tipo de diabetes es más frecuente después de los 35 años, aunque puede aparecer a cualquier edad; y la diabetes gestacional, una condición temporal que ocurre durante el embarazo y afecta al 2,0% de las embarazadas, ocasionando un incremento del riesgo a desarrollar diabetes tanto en la madre como en el niño (Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003).

La DM tipo 2 (DMT2) es una enfermedad que se asocia a un riesgo incrementado de enfermedad coronaria, que en la actualidad está adquiriendo la categoría de pandemia. Estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia a la insulina y las múltiples alteraciones metabólicas asociadas, tales como dislipemia, hipertensión, obesidad e hipercoagulabilidad sanguínea, influyen en la prematuridad y severidad de la aterosclerosis que desarrollan los pacientes con DM. La relación entre la resistencia a la insulina y el proceso aterogénico es directa, pero también muy compleja. Es probable

que la complejidad del proceso aterogénico derive de la interacción que existe entre genes predisponentes de resistencia a la insulina con otros que, independientemente, regulan el metabolismo lipídico, el sistema de coagulación sanguínea y la fisiología de la pared arterial. Con el desarrollo de la biología molecular, se ha podido apreciar que mecanismos inmunológicos e inflamatorios subyacen al proceso de la resistencia a la insulina y la aterosclerosis (Sánchez, 2001; Acevedo y Aguillón, 2004).

La DM cursa con complicaciones vasculares dentro de las cuales se encuentran las microvasculares que afectan los capilares del riñón, ojos, nervios, entre otros, cuya expresión clínica son nefropatía, retinopatía y la neuropatía diabética. Por otra parte, existen las macroangiopáticas dentro de las que destacaría la aterosclerosis, la cual afecta grandes y medianas arterias, que conducen a infartos del miocardio, accidentes cerebrovasculares y lesiones en los vasos sanguíneos de los miembros inferiores (Stratton y cols., 2000). Este tipo de complicaciones en esta enfermedad, son la principal causa de mortalidad y gastos de servicio de salud en diabéticos donde el mayor porcentaje de los individuos fallecen por eventos coronarios agudos y en menor proporción, mueren por accidentes cardiovasculares (Rohlfing y cols., 2002; Osorio y cols., 2003).

Las lesiones cardiovasculares son causa de más de un 70,0% de la mortalidad global en la DM, la cual viene dada por un depósito de grasas (lípidos) y otras sustancias en las paredes de las arterias, que forman placas (ateromas) que reducen la luz de los vasos sanguíneos, este trastorno puede afectar cualquier arteria del organismo (Guyton y Hall, 1997; Vásquez, 1999; Osorio y cols., 2003). El conocimiento de los valores del colesterol total y triglicéridos de una persona, muestra una idea global de los lípidos que circulan en su organismo, pero cuando se desea conocer cómo están incidiendo sobre las arterias, especialmente en las coronarias, es indispensable determinar las fracciones del el colesterol (Tierney y cols., 2001). La única medición del colesterol total, no es adecuada para identificar individuos con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Un individuo con niveles de colesterol total, normal o cercano a lo

normal, pudiera estar en riesgo cardíaco cuando los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se encuentran por debajo de los valores referenciales. Medir la distribución de colesterol entre todas las lipoproteínas (un perfil lipoproteico de colesterol), es importante para determinar la posibilidad de desarrollar aterosclerosis (Koon y cols., 2000). Los pacientes con DMT2, tienen mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular comparándolos con la población no diabética, la razón precisa de riesgo elevado no se conoce, pero los diabéticos tienden a poseer perfiles de lipoproteínas desfavorables, incluyendo triglicéridos elevados, HDL-C disminuidos y alta incidencia de obesidad e hipertensión (Heller, 1998; Arocha, 2000).

Los cambios en la composición de las lipoproteínas que ocurren en los pacientes diabéticos, juegan un papel primordial en el acelerado proceso de aterosclerosis y el notable incremento en el riesgo de afecciones coronarias. Las personas con diabetes tienen un riesgo considerablemente mayor de eventos cardiovasculares y de muerte que la población normal no diabética. Más del 65,0% de los pacientes diabéticos mueren como resultado de una enfermedad isquémica u otras patologías cardiovasculares (Carmena y Ascasc, 1995; Laasko, 2000).

La asociación entre la DM y la aterosclerosis, es un hecho conocido desde hace tiempo; se ha responsabilizado a los trastornos lipídicos como la causa de la aterosclerosis, pero en la actualidad se conoce que los aumentos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y de muy baja densidad (VLDL-C) por sí solos, no son los únicos responsables, también se ha destacado la participación de los valores de glicemia en la génesis de las complicaciones vasculares (Tierney y cols., 2001).

Tanaka y cols. (2009), han comprobado que el control estricto de la glucosa reduce el riesgo de algunas enfermedades cardiovasculares y complicaciones microvasculares en pacientes con DMT2. Sin embargo, este control no juega un rol significativo en el restablecimiento de daños macrovasculares, que representan mayor causa de morbilidad y mortalidad en el paciente.

Una condición primordial involucrada en la génesis de la enfermedad vascular del paciente diabético es la inestabilidad de los niveles de glucosa sanguínea. Se ha descrito, que los pacientes con mal control glicémico presentan mayor riesgo y elevada incidencia no solamente de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, sino que padecen con mayor frecuencia de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones de los miembros inferiores y muerte prematura. De tal manera, que la diabetes no sólo acorta la vida productiva, sino que tiene serias repercusiones sobre la calidad de vida del enfermo y la de su familia. La diabetes mal controlada puede representar una pesada carga económica para el individuo y la sociedad (Tanika y cols., 2009). La calidad del control glicémico del paciente diabético, se establece mediante la determinación de los valores de hemoglobina glicada (HbA_{1C}). La prueba de HbA_{1C}, disponible en la actualidad, es capaz de medir el porcentaje de proteína unida a la glucosa que se ha tenido en un período de 3 meses, la cual permite la valoración de individuos diabéticos bien controlados o con grandes variaciones de sus niveles de glucosa sanguínea (Peters y cols., 1996; Khaw y cols., 2004).

La misma fisiopatología de la diabetes nos indica que la glucosa se encuentra en niveles elevados en sangre, por la deficiencia de insulina o por la incapacidad de ésta hormona de llevar la glucosa a las células (resistencia a la insulina). Esta glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina glicosilandola. En sentido de proporción, a mayor glucosa, mayor hemoglobina glicada. Aunque la hemoglobina glicada tiene varias fracciones (HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}) la más estable, es la fracción HbA_{1c} debido a que posee una unión más específica con la glucosa (Wild y cols., 2004).

En el diabético tipo 2 se detectan niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que tienen un perfil altamente aterogénico y que inducen a elevaciones del colesterol total, en pacientes con deficiente control glicémico, se incrementan debido al acúmulo de LDL-C, las cuales son las lipoproteínas más importantes en el transporte plasmático del colesterol y está claramente, establecida la relación existente entre las LDL-C y la producción de aterosclerosis, ya que lesionan directamente el endotelio arterial y alteran

la composición bioquímica de la membrana celular, facilitando la proliferación de las células del músculo liso arteriolar y el depósito de lípidos, lo contrario ocurre con las HDL-C, las cuales intervienen en el transporte de colesterol desde las células periféricas hasta el hígado, para su eliminación del organismo. En un estudio finlandés, con seguimiento de seis años de pacientes diabéticos, la presencia simultánea de glicemia elevada en ayunas, concentraciones de HDL-C bajas, concentraciones de LDL-C altas, relación de colesterol/HDL-C o hipertrigliceridemia triplicó el riesgo de enfermedad arterial coronaria o mortalidad por causa coronaria (Betteridge, 1997; Arocha, 2000; Guerra y cols., 2005).

La DM predispone a anomalías en la funcionalidad plaquetaria y en los sistemas de coagulación que favorecen el proceso trombótico. Factores como el fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor tipo I del plasminógeno (PAI-1), están aumentados en la sangre de pacientes diabéticos e individuos con resistencia a la insulina, dichas alteraciones son fundamentales en la progresión y severidad de la enfermedad coronaria (Heinrich y cols., 1994). El fibrinógeno es otro de los factores de riesgo, que interviene en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares asociado a la triada lipídica (colesterol total, HDL-C y LDL-C). Este compuesto es una proteína de alta masa molar, compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas denominadas A(alfa), B(beta) y gamma, unidas en su parte central por puentes disulfuros, presente en el plasma y sintetizada por los hepatocitos, independiente de la vitamina K; por acción de una enzima proteolítica (trombina), se convierte en cadenas insolubles de fibrina, provocando coagulación sanguínea, su sitio de destrucción parece ser las células parenquimatosas del hígado y del sistema mononuclear fagocitario. El incremento del fibrinógeno a nivel sanguíneo podría representar un fenómeno inflamatorio con la consecuente producción de citoquinas, estas últimas juegan un rol importante en el proceso de aterogénesis (Poli y cols., 2000).

Cuando la trombina actúa, el fibrinógeno se convierte en fibrina y se consume durante el proceso de la coagulación. Un aumento de fibrinógeno induce a hipercoagulación y por

consiguiente, a enfermedad arterial coronaria (Vasse y cols., 1996; Larez y cols., 2006). Algunos estudios parecen demostrar que el fibrinógeno es un factor de riesgo independiente, con un valor predictivo mayor que el colesterol, tanto para la enfermedad arterial coronaria como para accidentes cerebrovasculares. Los pacientes hipertriglicéridémicos tienen una actividad fibrinolítica significativamente reducida, por presentar aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI-1), que conlleva a una hiperfibrinogenemia (Ruiz, 1996; Larez y cols., 2006).

El fibrinógeno juega un papel fundamental en la aterosclerosis ya que su elevación en sangre por encima de 300 mg/dl aumentan la viscosidad sanguínea, lo cual como factor hemostático, favorece el incremento en la incidencia de eventos aterotrombóticos (Paterno, 2000). Se describen diversos factores asociados con elevados niveles de fibrinógeno, entre otros, procesos inflamatorios e infecciosos, edad, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial (HTA), niveles elevados de HbA_{1C} y resistencia a la insulina (Poli y cols., 2000; Stec y cols., 2000).

Al fibrinógeno se le atribuye un papel en el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis, ya que: 1) promueve la aterosclerosis, al filtrar la pared muscular de una arteria con disfunción endotelial, estimulando la proliferación de células musculares lisas y la captación de lípidos, en especial la fracción LDL-C del colesterol, por los macrófagos; 2) produce un aumento de la viscosidad plasmática, donde el fibrinógeno contribuye en un 30,0%, dado su alta masa molar y forma asimétrica y 3) incrementa la agregación plaquetaria, donde el fibrinógeno sirve como mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular (Heinrich y cols., 1994; Espinoza, 2002).

El fibrinógeno es una proteína plasmática involucrada en los fenómenos hemostáticos e inflamatorios, como reactante de fase aguda. Numerosos reportes demuestran que esta proteína está relacionada con eventos cardíacos; entre ellos los de Hu y cols. (1998) y Rodríguez y cols. (2000), quienes encontraron asociación entre DM y altos niveles de fibrinógeno. Además, reportan que la hiperfibrinogenemia parece estar relacionada con

el tipo de diabetes y el control glicémico por tiempo prolongado; y que los cambios hemostáticos y hemorreológicos en el diabético dependen del grado de hiperglucemia, de los niveles de fibrinógeno y del estado de coagulabilidad.

A través de numerosos estudios poblacionales, como el realizado en la población de Framingham, en los Estados Unidos durante los años 1950-1960, se pudo desarrollar un método de predicción de enfermedad arterial coronaria basándose en el perfil de factores de riesgo estándar del paciente. El estudio de Framingham permite predecir la probabilidad de desarrollar evidencias clínicas de enfermedad arterial coronaria, a los cinco y diez años. Este modelo puede ser aplicado en poblaciones libres de enfermedad coronaria, permitiendo predecir su desarrollo en un futuro. El estudio incluye determinaciones de perfil lipídico, glicemia, edad, sexo, tabaquismo, HTA y señala que, los niveles elevados de fibrinógeno representan un factor independiente para el desarrollo de afecciones cardíacas (Ditschuneit y cols., 1995; Stec y cols., 2000).

La interacción entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular es múltiple; encontrándose que el descontrol metabólico permite la glucosilación de las proteínas que por diversas vías conducen a deterioro tisular. Esta condición tiene la propiedad de incrementar el potencial aterogénico de diversos factores sanguíneos, pudiéndose observar variaciones en los valores plaquetarios y hemostáticos (Garay y cols., 2002; Redberg y cols., 2002). Se ha propuesto como explicación de ello, que la superficie vascular cubierta por fibrinógeno aumenta la adherencia y agregabilidad plaquetaria; así la hipercoagulabilidad y las anormalidades fibrinolíticas participan de manera importante, en el desarrollo de complicaciones vasculares en pacientes con DMT2 (Yamada y cols., 2000; Jen y Lin, 2001).

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en Venezuela, dos de los factores de riesgo más importantes en la enfermedad cardíaca son las alteraciones del perfil lipídico (incremento del colesterol total, triglicéridos y LDL-C, así como disminución del HDL-C) y el incremento del fibrinógeno plasmático

como factor hemostático. Tomando en consideración estos aspectos y el hecho de que, existe un incremento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos, se planteó la importancia de realizar este trabajo de investigación, dirigido a evaluar estos parámetros en pacientes con DMT2, que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre, en relación a su control glicémico, ya que podrían aportar una valiosa información para coadyuvar a las decisiones clínicas necesarias para un tratamiento adecuado, y de esta forma disminuir el riesgo cardiovascular mejorando la calidad de vida en tales pacientes.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

La población estudiada estuvo conformada por un grupo de 50 individuos, con edades comprendidas entre 37 y 70 años, de ambos sexos (30 mujeres y 20 varones) con diagnóstico establecido por clínica y laboratorio de DMT2, provenientes de la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011. Conjuntamente se analizaron 25 muestras de individuos aparentemente sanos, sin antecedentes familiares o personales de diabetes, que conformaron el grupo control.

La población de pacientes con DMT2 fue dividida en dos subgrupos de acuerdo a los valores obtenidos de HbA_{1c}:

Diabéticos bien controlados: integrados por 20 pacientes con un buen control glicémico, establecido por los valores de hemoglobina glicada $<7,2\%$.

Diabéticos mal controlados: conformado por 30 individuos con un escaso o mal control glicémico, que se estableció por los valores de hemoglobina glicada $>7,2\%$ obtenidos en este estudio.

Criterios de selección de la muestra

Los pacientes incluidos en la investigación presentaban clínica de diagnóstico previo de DMT2 y evolución igual o menor a 5 años de establecida la enfermedad. Para la selección de los pacientes que participaron en el estudio, se realizó una revisión de sus historias médicas. Además, se les aplicó una encuesta para conocer sus antecedentes clínico-epidemiológicos y de esta forma conocer la evolución de la enfermedad, que involucra el tiempo de establecimiento de la diabetes, tratamiento aplicado y

complicaciones secundarias (apéndice 1). Para formar parte del grupo control fueron elegidos individuos aparentemente sanos, trabajadores del área de endocrinología y ginecología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, con edades comprendidas entre 37 y 70 años, de ambos sexos, sin indicio de afección hepática, renal o hematológica y sin antecedentes familiares diabéticos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de este estudio a todos los pacientes con DMT1 y a los DMT2 con más de 5 años de diagnosticada la enfermedad, con indicios de alteraciones renales, hepáticas o hipertensión arterial, así como a todos los pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento antilipémico o presentaran signos o síntomas de alteraciones plaquetarias, del equilibrio de la coagulación, y disfunción endotelial que pudieran causar alteraciones en los parámetros estudiados.

Normas de bioética

En este estudio se siguieron los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki, los cuales se basan en que todo trabajo de investigación debe estar sólo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo vigilancia de profesionales de la salud, respetando los derechos de cada individuo participante en la investigación a salvaguardar su integridad personal, física y mental, siguiendo el criterio de ética publicado por la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) (1990), conforme al artículo 46 numeral 3, de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Ambos grupos recibieron información acerca de los objetivos planteados y los métodos que fueron utilizados en esta investigación. Se les notificó sobre el respeto de su decisión de participar o no en el estudio y de la confiabilidad de la información (apéndice 2). Tras verificar que cada uno de los pacientes cumpliera con todos los criterios establecidos, se llevó a cabo el interrogatorio para llenar la encuesta. Así como la extracción de la muestra sanguínea para cuantificar los niveles de glicemia en ayuna, hemoglobina glicada, perfil lipídico y fibrinógeno.

Obtención de la muestra

A cada paciente se le extrajo, previa asepsia de la región antecubital del brazo, y mediante la técnica de venopunción, 12 ml de sangre venosa con jeringa estéril descartable, al paciente en condición de ayuno de 8 horas. Del volumen total de sangre obtenida 5 ml fueron añadidos en un tubo de ensayo estéril con una gota de anticoagulante, sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA-Na₂) al 10,0% para la determinación de hemoglobina glicada, otra alícuota de 3 ml de sangre fue dispensada en un tubo estéril con 0,3 ml de citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante para la determinación de los niveles de fibrinógeno. Los 4 ml restantes fueron transferidos a un tubo de ensayo seco, estéril, el cual se dejó en reposo por un periodo de tiempo de 10 a 15 minutos, necesarios para la formación y retracción del coágulo.

Las muestras con citrato de sodio y sin anticoagulante se centrifugaron por 10 minutos a 3 000 rpm para la obtención del plasma y suero sanguíneo, respectivamente. Posteriormente las muestras fueron separadas con pipetas Pasteur y trasvasadas a tubos de ensayo plásticos secos y estériles para la determinación de inmediata de fibrinógeno, y en tubos de vidrios, el suero obtenido de las muestras sin anticoagulantes para la determinación de los parámetros bioquímicos (glicemia, colesterol total, HDL-C, triglicéridos) (Slockvower y Blumenfeld, 2000).

La determinación los parámetros bioquímicos (glicemia, colesterol total, HDL-C, triglicéridos) y la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) se realizó empleando el equipo analizador automatizado Hitachi 9011 de la marca Roche de casa comercial Cienvar, previa calibración y control del equipo. Para la determinación de fibrinógeno se utilizó el equipo Start4 diagnostica Stago con reactivo fibriprest.

Determinación de la concentración de glicemia

Se empleó el método enzimático colorimétrico de la glucosa-oxidasa, según Trinder; cuyo principio se basa en la reacción de la glucosa con el reactivo enzimático que

contiene una mezcla de las enzimas glucosa-oxidasa (GOP) y peroxidasa (POD). En la primera etapa, la glucosa es oxidada a ácido glucónico por acción de la enzima GOP, liberándose como producto peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual, en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el ácido-p-hidroxibenzoico (P-HBA) y la 4-amino-antipirina (4-AAP), produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 505 nm en cantidad proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra. Valores de referencia: 70-110 mg/dl (Trinder, 1969).

Determinación de hemoglobina glicada (HbA_{1c})

La determinación de HbA_{1c} se basó en el ensayo inmunturbidimétrico de inhibición (TINIA) con sangre hemolizada (kit HBA1C II, Tina-quant).

El método emplea bromuro de tetradeciltrimetilamonio (TTAB) como detergente en el reactivo hemolizante, para eliminar interferencias por leucocitos, ya que el TTAB impide la lisis de éstos. Este ensayo determina todas las variantes de la HbA_{1c} en el grupo N-terminal de la cadena β , cuya región reconocida por el anticuerpo sea idéntica a la HbA_{1c}. La determinación se basa en que la HbA_{1c} es reconocida por el anticuerpo anti-HbA_{1c} formando un complejo antígeno-anticuerpo soluble. Debido a que en la molécula HbA_{1c} existe solamente un sitio de fijación específico para el anticuerpo anti-HbA_{1c}, no se forman estructuras más complejas, por lo que la reacción se inicia al agregar los polihaptenos, los cuales forman con los anticuerpos anti-HbA_{1c} excedentes, un complejo anticuerpos-polihaptenos insolubles que se mide turbidimétricamente (Rohlfing y cols., 2002).

La concentración de la hemoglobina total es determinada en un segundo canal de medición. La hemoglobina liberada de la muestra hemolizada es transformada a un derivado con un espectro de absorción característico que se mide bicromáticamente. Valores de referencia: 4,0 a 6,0% (Rohlfing y cols., 2002). Para determinar el % de HbA_{1c} se utilizará la siguiente fórmula:

$$\% \text{HbA}_{1c} = 91,5 \times \frac{\text{HbA}_{1c}(\text{g/dl})}{\text{Hb}(\text{g/dl})} + 12,5$$

Determinación de fibrinógeno

Para la determinación cuantitativa de fibrinógeno se aplicó el método de coagulación Clauss (1957), según el cual, en presencia de un exceso de trombina, los niveles de fibrinógeno plasmático afecta directamente el tiempo de coagulación del plasma diluido. Valores de referencia: 150-450 mg/dl (Ernest y Resch, 1993).

Determinación de la concentración sérica de colesterol

Se empleó el método enzimático colorimétrico del colesterol esterasa y colesterol oxidasa, en el cual el colesterol esterificado es hidrolizado por acción de la enzima colesterol esterasa para producir colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre es oxidado por la enzima colesterol oxidasa para formar colest-4-eno-3-ona y peróxido de hidrógeno. En presencia de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado oxida al cromógeno, el cual producirá un color proporcional a la cantidad de colesterol en la muestra, medida a una absorbancia de 540 nm. Valores de referencia: hasta 200 mg/dl (Richmond, 1974).

Determinación de la concentración sérica HDL colesterol

Para la determinación de HDL-C, se empleó el método test enzimático-colorimétrico. Al agregar un tampón (R1) a la muestra ocurre el siguiente proceso: en presencia de iones magnesio, el sulfato de dextrano forma complejos solubles en agua, selectivamente con LDL, VLDL y quilomicrones resistentes contra las enzimas modificadas por polietilenglicol (PEG) seguidamente con la adición de enzimas marcadas por 4-aminoantipirina/tampón (R2) se da el inicio a la reacción química. La concentración del colesterol-HDL se determina enzimáticamente por las actividades de las enzimas

colecsterol-esterasa y colecsterol-oxidasa acopladas con PEG a los grupos amínicos, la colecsterol-esterasa provoca el desdoblamiento de los ésteres de colecsterol a colecsterol libre y ácidos grasos en presencia de oxígeno, el colecsterol se oxida por la colecsterol-oxidasa y peróxido de hidrógeno. Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado, reacciona con 4-aminoantipirina y N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5 dimetoxianilina sódica (HSDA) para formar una solución coloreada purpúreo azul. La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de colecsterol, que se mide fotocolorimétricamente a 520 nm. Valores de referencia: 28-80 mg/dl. El valor deseable para HDL-C es mayor de 35 mg/dl (Wamick y cols., 2001).

Determinación de la concentración sérica LDL colecsterol

Para la determinación de LDL-C se utilizó el método indirecto aplicando la fórmula según Friedewald. A través de esta fórmula, se pudo estimar el contenido de LDL-C sustrayendo el valor del colecsterol total, el valor de HDL-C y 1/5 del valor de triglicéridos totales. Sin embargo, esta fórmula pierde validez cuando hay hipertrigliceridemia (>400 mg/dl) y en presencia de quilomicrones o beta lipoproteínas de muy baja densidad. Valores de referencia: menor o igual a 150 mg/dl (Friedewald, 1972).

$$\text{Colecsterol-LDL} = \text{Colecsterol total} - \text{triglicéridos}/5 - \text{Colecsterol-HDL}$$

Determinación de la concentración sérica VLDL colecsterol

El colecsterol-VLDL se cuantificó mediante el método indirecto de Rifking, el cual se fundamenta en la relación que se establece entre los triglicéridos y las VLDL-C, el cual ha permitido desarrollar una ecuación que de manera indirecta las cuantifica. Valores de referencia: 10- 36 mg/dl (Tierney y cols., 2001).

$$\text{VLDL} = \text{triglicéridos}/5$$

Determinación de la concentración sérica de triglicéridos

Se utilizó el método enzimático colorimétrico del glicerol fosfato oxidasa (GPO), en el cual los triglicéridos son hidrolizados por acción de la lipasa microbial en glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por adenosina-5-trifosfato (ATP) en glicerol-3-fosfato (G₃P) en una reacción catalizada por la enzima glicerol kinasa (GK). El G₃P se oxida a fosfato dihidroxiacetona (DAP) con formación de peróxido de hidrógeno, en una reacción catalizada por la enzima GPO. El peróxido de hidrógeno oxida al cromógeno 4-aminoantipirina (4-AAP) por acción de la enzima peroxidasa, para formar una coloración roja de quinoneimina, la cual es proporcional a la concentración de triglicéridos en la muestra que será analizada a una absorbancia de 500-525 nm. Valores de referencia: hasta 150 mg/dl (Rautela y Liedtke, 1978).

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en esta investigación son presentados en tablas. Se realizó la prueba estadística de análisis de varianza simple (ANOVA) para comparar y diferenciar los valores de (glicemia, hemoglobina glicada, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas HDL-C, LDL-C, VLDL-C y fibrinógeno) entre el grupo control y ambos grupos con DMT2 (diabéticos controlados y no controlados). Todos los análisis fueron realizados con un nivel de confianza del 95% (Sokal y Rohlf, 1981).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se expresan los valores de glicemia en ayunas (mg/dl) en pacientes con DMT2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en un grupo control. Los valores de glicemia en los tres grupos estudiados, revelan diferencias altamente significativas ($p < 0,001$), donde los valores glicemia se observan más elevados en los DMT2 no controlados al compararse con los diabéticos bien controlados y los individuos aparentemente sanos los cuales muestran valores referenciales.

Tabla 1. Valores de glicemia en ayunas (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo(mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	67,0-98,0	83,8	6,2	
DMT2(BC)	20	106,0-210,0	138,4	12,5	***
Control	25	67,0-98,0	83,4	6,2	
DMT2 (MC)	30	110,0-286,0	175,1	41,1	***
DMT2 (BC)	20	106,0-210,0	138,4	12,5	
DMT2(MC)	30	110,0-286,0	175,1	41,1	***

n: número de pacientes, \bar{x} : media, DS: desviación estándar, ***: Altamente significativo ($p < 0,001$); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado.

En el grupo control se obtuvieron valores de glicemia que se mantuvieron dentro del nivel de referencia, con valor promedio de 83,8 mg/dl, mientras que el grupo de diabéticos tipo 2, bien controlados, la concentración de glicemia arrojó una media de

138,4 mg/dl, valor que podría ser considerado dentro de los límites máximos permitido en estos pacientes para la glicemia de acuerdo a lo propuesto por la Asociación Americana de Diabetes que considera hasta 140,0 mg/dl de glicemia, aceptable para un buen control en diabéticos y cifras mayores a estas requieren de acción terapéuticas, para evitar complicaciones mayores en estos pacientes. En los pacientes con DMT2 mal controlados, la concentración promedio de glicemia fue de 175,1 mg/dl encontrándose por encima de los valores aceptables, confirmándose un control deficiente. Estos resultados demuestran que los pacientes no cumplen con las instrucciones dadas por el especialista para mantener la glicemia en niveles óptimos (<110 mg/dl) o dentro de límites máximos permitidos para su condición, y así evitar el riesgo de complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad (Berkernblit y cols., 2004; Selvin y cols., 2005).

La elevación de los valores de glicemia en los pacientes con DMT2, puede deberse a la resistencia periférica de la insulina, difusión secretora de la hormona o ambos mecanismos, lo que provoca una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por lo que, no se promueve captación de glucosa ni su almacenamiento en los hepatocitos; además, no se inhibe la gluconeogénesis, lo que induce el establecimiento de una hiperglicemia pronunciada (Guyton y Hall, 1997; Riglas, 2001; Elbert, 2003; Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003; Acevedo y Aguillon, 2004; Selvin y cols., 2005).

En un estudio realizado por Calvo y cols. (2003), en el cual se evaluaron los niveles de glicemia en ayunas en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2, y reportaron una media de 198,3 mg/dl, al comparar estos resultados con los obtenidos en el presente estudio se observa que existen similitudes. De estos valores se puede inferir que la alteración metabólica que presentan estos pacientes puede acelerar la aparición de complicaciones en la DMT2.

De igual manera Rodríguez (2005), realizó un estudio en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2, conformado por 25 diabéticos controlados y 25 no controlados, a los

cuales se le determinó niveles de glicemia en ayunas y reportaron una media de 149,3 mg/dl y 217,6 mg/dl respectivamente.

La tabla 2 muestra los valores de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) en pacientes con DMT2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, observándose que existen diferencias altamente significativas tanto entre el grupo control y diabéticos bien controlados (p<0,001) como entre el grupo control y diabéticos mal controlados (p<0,001).

Tabla 2. Valores de hemoglobina glicada A_{1c} (%) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo(mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	3,8 - 4,6	4,1	0,2	***
DMT2(BC)	20	6,5 - 7,2	7,0	0,3	
Control	25	3,8 - 4,6	4,1	0,2	***
DMT2(MC)	30	7,5 - 9,8	8,6	0,5	

n: número de pacientes, \bar{x} media, DS: desviación estándar, ***: Altamente significativo (p<0,001); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado

El porcentaje de HbA_{1c} entre los grupos estudiados mostró diferencias altamente, ésto es debido a que la HbA_{1c} es un reflejo del grado del control glicémico en los pacientes diabéticos y se eleva en presencia de altas concentraciones de glucosa. La HbA_{1c} funciona como la memoria de la glicemia e indica el pasado glicémico del paciente durante el período de vida de los eritrocitos (Cerdeja y cols., 2002; Monnier y cols., 2005).

Los valores séricos de colesterol total (mg/dl) en pacientes con DMT2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, se presentan en la tabla 3, observándose que existen diferencias muy significativas entre

el grupo control y diabéticos bien controlados ($p < 0,01$), diferencias altamente significativas ($p < 0,001$). Así mismo, no se evidencian diferencias significativas entre los dos grupos diabéticos ($p > 0,05$).

Tabla 3. Valores séricos de colesterol total (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo (mg/dl)	x (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	138,0 - 212,0	173,5	22,3	
DMT2(BC)	20	145,0 - 267,0	208,4	38,2	**
Control	25	138,0 - 212,0	173,5	21,8	
DMT2 (MC)	30	150,0 - 269,0	222,7	33,6	***
DMT2(BC)	20	145,0 - 267,0	208,4	38,2	
DMT2 (MC)	30	150,0 - 269,0	222,7	33,6	ns

n: número de pacientes, x: media, DS: desviación estándar; **: Muy significativo ($p < 0,01$); ***: Altamente significativo ($p < 0,001$); ns: no significativo ($p < 0,05$); BC: bien controlado; MC: mal controlado

Los niveles séricos de colesterol total en los pacientes del grupo control se encontraron dentro de los valores de referencia, con un promedio de 173,5 mg/dl; sin embargo, tanto para los diabéticos bien controlados 208,4mg/dl; como para los mal controlados, el valor se encontró fuera del intervalo de referencia 222,7mg/dl. Se consideran aceptables valores de colesterol total de hasta 200 mg/l; en individuos con concentración elevada se observa una mayor frecuencia de aterosclerosis. (Gannog, 1998; ADA, 2001). En base a los resultados presentados se puede inferir que el grupo de diabéticos y sobre todo el mal controlado, presenta una mayor posibilidad de riesgo cardíaco. Los niveles séricos de colesterol total son superiores en los diabéticos, debido a los trastornos metabólicos que originan mayor movilización de grasas a causa de la dificultad de la utilización de la glucosa como fuente de energía (Sociedad Venezolana de Endocrinología y

Metabolismo, 2003; Acevedo y Aguillón, 2004).

Iglesias (2004), establece que el mantenimiento adecuado de los valores lipídicos conjuntamente con los de la presión arterial disminuyen el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular. Mientras que Guevara y cols. (2008), en un estudio sobre factores de riesgo cardiovascular en DMT2 en Valencia, Venezuela, encontraron que la diabetes conduce a trastornos lipídicos, con un aumento de colesterol total, investigación que concuerda con los resultados presentados en este estudio.

La tabla 4, muestra valores séricos de HDL-C (mg/dl) para los pacientes con DMT2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, observándose que no existen diferencias significativas entre el grupo control y diabéticos bien controlados ($p < 0,05$), pero si se encontró diferencia muy significativa entre el grupo control y diabéticos mal controlados ($p < 0,001$). Así mismo, no se evidencia diferencias significativas entre los dos grupos de diabéticos ($p > 0,05$).

Tabla 4. Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo (mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	40,0 - 86,0	50,2	6,2	ns
DMT2(BC)	20	26,0 - 66,0	46,1	13,2	
Control	25	40,0 - 86,0	50,2	6,2	
DMT2 (MC)	30	26,0 - 63,0	40,8	9,0	**
DMT2(BC)	20	26,0 - 66,0	46,1	13,2	
DMT2 (MC)	30	26,0 - 63,0	40,8	9,0	ns

n: número de pacientes, \bar{x} : media, DS: desviación estándar, **: Muy significativo ($p < 0,01$); ns: no significativo ($p > 0,05$); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado

Para los valores séricos de HDL-C todos los grupos obtuvieron valores promedio dentro del intervalo de referencia; sin embargo, del total de pacientes diabéticos 20 obtuvieron valores por debajo de rango de referencia, probablemente los valores obtenidos para el resto de pacientes diabéticos se encuentre relacionado con el tiempo de establecimiento de la enfermedad, el cual no es muy prolongado para observar alteraciones en los mismos.

Estos resultados coinciden con el reportado por Rodríguez. (2005) al relacionar los niveles promedios de HDL-C en pacientes diabéticos tipo 2, y no variaciones significativas para este parámetro.

Algunos autores expresan que en los pacientes diabéticos las dificultades metabólicas promueven el catabolismo de las proteínas ya existentes, pero disminuyen la formación de más de ellas decreciendo su disponibilidad, por lo que tomando en cuenta la gran cantidad de proteínas que contienen las lipoproteínas de alta densidad, seguidas de colesterol y triglicéridos, su síntesis se dificulta y se traduce en una disminución de los valores de HDL-colesterol (Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003; Acevedo y Aguillón, 2004)

La evidencia epidemiológica muestra que existe una fuerte relación entre niveles bajos de HDL-C y riesgo de enfermedad arterial coronaria en pacientes diabéticos tipo 2, las HDL-C son reconocidas como protectoras por su potencial aterogénico, al intervenir en el transporte del colesterol desde las células periféricas hasta el hígado para su catabolismo y eliminación del organismo, por lo que el mantenimiento de las mismas en niveles adecuados es considerado de buen pronóstico (ADA, 2004; Zeman y Zac, 2004; Bairaktari y cols., 2005).

Los valores séricos de LDL-C (mg/dl) en pacientes con DMT2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, se presentan

en la tabla 5; observándose que existen diferencias significativas entre el grupo control y diabéticos bien controlados ($p < 0,05$), de igual manera se encontró diferencias altamente significativas entre el grupo control y diabéticos mal controlados ($p < 0,001$); y no se evidencia diferencias significativas entre los dos grupos de diabéticos ($p > 0,05$).

Tabla 5. Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo (mg/dl)	x	DS	Nivel de significancia
Control	25	65,0 – 132,0	99,1	20,9	*
DMT2(BC)	20	77,0 – 180,0	125,3	32,7	
Control	25	65,0 – 132,0	99,1	20,9	**
DMT2 (MC)	30	74,0 – 189,0	145,1	33,6	
DMT2(BC)	20	77,0 – 180,0	125,3	32,7	
DMT2 (MC)	30	74,0 – 189,0	145,1	33,6	ns

n: número de pacientes, \bar{x} : media, DS: desviación estándar; *Significativo ($p < 0,05$); ***: Altamente significativo ($p < 0,001$); ns: no significativo ($p > 0,05$); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado

Los resultados obtenidos para LDL-C sérica se encontraron dentro de los valores de referencia para los tres grupos estudiados; sin embargo, los valores del grupo control (x: 99,1) fueron menores que los valores de diabéticos bien controlados (x: 125,3), y éstos a su vez, menores que en los pacientes diabéticos mal controlados (x: 145,1). Los pacientes diabéticos suelen presentar niveles normales o ligeramente elevados de LDL-C, ya que éstos se caracterizan por presentar anormalidades en los lípidos debido al desbalance metabólico y a la resistencia a la insulina; además, las densas partículas de LDL-C, que se encuentran en estos pacientes son más aterogénicas debido a que experimentan glicosilación y oxidación con mayor facilidad. El aumento de colesterol y triglicéridos

séricos que se producen favorecen la elaboración de las LDL-C ya que, éstas contienen mayor proporción de colesterol que de triglicéridos y proteínas (Gus y cols, 2002; Elbert, 2003; Haffner, 2006).

Miwa y cols., (2000) demostraron que los niveles de lipoproteínas en sangre tienen relación con los trastornos cardiovasculares. En tal sentido, el aumento de LDL-C y VLDL-C, así como la disminución de las HDL-C, constituyen un riesgo para estas enfermedades. Guevara y cols. (2008) coinciden con los resultados obtenidos en la presente investigación, al señalar que el promedio de LDL-C de pacientes con DMT2, también fue significativamente mayor que 100 mg/dl, que es el valor que se tiene como límite por debajo del cual, deben mantenerse los niveles de esta lipoproteína en sangre. Por lo que se puede inferir que ambos grupos de diabéticos tienen riesgo de padecer trastornos cardiovasculares ya las LDL-C mayor a 100 mg/dl constituyen un factor de riesgo junto al aumento de los triglicéridos y HDL-C bajos.

En la tabla 6 se presentan los valores séricos de VLDL-C (mg/dl) en pacientes con DMT2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, observándose que existen diferencias altamente significativas tanto entre el grupo control y pacientes diabéticos bien controlados ($p < 0,001$), como entre el grupo control y los diabéticos mal controlados ($p < 0,001$), pero no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos de diabéticos ($p > 0,05$).

Tabla 6. Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo (mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	74,0 - 189,0	117,9	30,1	***
DMT2(BC)	20	98,0 - 260,0	184,0	52,3	
Control	25	74,0 - 189,0	117,9	30,1	***
DMT2 (MC)	30	81,0 - 358,0	191,8	61,5	
DMT2(BC)	20	98,0 - 260,0	184,0	52,3	ns
DMT2 (MC)	30	81,0 - 358,0	191,8	61,5	

n: número de pacientes, x: media, DS: desviación estándar, ***: Altamente significativo ($p < 0,001$); ns: no significativo ($p > 0,05$); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado

Los pacientes diabéticos generalmente, presentan una mayor cantidad del VLDL-C, lo cual está influenciado por el aumento de los triglicéridos en suero producto de la alteración metabólica de los requerimientos energéticos establecidos, dichos incrementos facilitan la formación de lipoproteínas de muy baja densidad, por triglicéridos con pequeñas cantidades de colesterol, fosfolípidos y proteínas (Elbert, 2003; Acevedo y Aguillón, 2004).

El aumento de las VLDL-C séricas también representan riesgo aterosclerótico, y están muy relacionadas junto con los triglicéridos con el grado de control glicémico (Laasko, 2000). Cualquiera sea el método empleado para su mejora, se acompañará de un descenso en las cifras del perfil lipídico. Si aumentan los triglicéridos la formación de lipoproteínas de muy baja densidad se ve favorecida, ya que ellos representan su principal constituyente (Acevedo y Aguillón, 2004)

Los valores de VLDL-C séricas obtenidos en la presente investigación coinciden con lo señalado por Guerra y cols, (2005) y Villa. (2007) quienes establecen que la anomalía más común en la diabetes es un alto nivel de VLDL-C, las cuales cursan

con triglicéridos plasmáticos de origen endógeno aumentados; esta prevalencia en la diabetes, ha dirigido la atención a las lipoproteínas como posibles factor de riesgo cardiovascular.

En la tabla 7 se muestra valores séricos de triglicéridos (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, observándose que existen diferencias altamente significativas tanto entre el grupo control y pacientes diabéticos bien controlados ($p < 0,001$), como entre el grupo control y los diabéticos mal controlados ($p < 0,001$), pero no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos de diabéticos ($p > 0,05$).

Tabla 7. Valores séricos de triglicéridos (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo (mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	74,0 - 189,0	117,9	30,1	
DMT2(BC)	20	98,0 - 260,0	184,0	52,3	***
Control	25	74,0 - 189,0	117,9	30,1	
DMT2 (MC)	30	81,0 - 358,0	191,8	61,5	***
DMT2(BC)	20	98,0 - 260,0	184,0	52,3	
DMT2 (MC)	30	81,0 - 358,0	191,8	61,5	ns

n: número de pacientes, x: media, DS: desviación estándar, ***: Altamente significativo ($p < 0,001$); ns: no significativo ($p > 0,05$); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado

Los valores de triglicéridos en suero del grupo control de acuerdo a la media (x : 117,9) se mantuvieron dentro del nivel de referencia, mientras que para los diabéticos bien controlados (x : 184,0), y en los mal controlados (x : 191,8), no estuvieron dentro del rango de referencia. Las concentraciones de triglicéridos en suero en los diabéticos se

presentan elevadas, quizá debido a la deficiencia de insulina, que produce una intensa activación de lipasa tisular que promueve la salida de los ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia la circulación sanguínea (Guyton y Hall, 1997; Anderson y Coshayne, 1995; Acevedo y Aguillon, 2004)

En la diabetes mellitus no insulino dependiente, la anomalía más frecuente de las lipoproteínas es la hipertrigliceridemia provocada por los niveles elevados de VLDL-C (Villa, 2007). Ésto podría explicar el aumento de éste parámetro en el grupo estudiado, y se da como consecuencia de una producción exagerada en el hígado de VLDL-C, ricas en triglicéridos, secundaria a un mayor flujo de sustratos, especialmente de glucosa y de ácidos grasos libres.

Los resultados obtenidos en la presente investigación son similares a los mostrados por Rodríguez (2005), en un estudio en el estado de Nueva Esparta, en 50 pacientes diabéticos y 20 controles, tal autor obtuvo diferencias estadísticas significativas para los valores séricos de triglicéridos en ambos grupos; dicha investigación a su vez coincide con la realizada por Díaz (2007), el cual también encontró diferencias altamente significativas para este parámetro entre los paciente diabéticos y grupo control.

La tabla 8 muestra los valores plasmáticos de fibrinógeno (mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 2 (bien controlados y mal controlados), que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre y en el grupo control, observándose que existen diferencias estadísticas altamente significativas tanto entre el grupo control y pacientes diabéticos bien controlados ($p < 0,001$), como entre el grupo control y los diabéticos mal controlados ($p < 0,001$), Así mismo no se evidencia diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos de diabéticos ($p > 0,05$).

Tabla 8. Valores plasmáticos de fibrinógeno (mg/dl) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en un grupo control. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá.” Cumaná, estado Sucre, durante los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011.

Condición	n	Intervalo (mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Nivel de significancia
Control	25	223,2 - 360,2	295,8	40,4	***
DMT2(BC)	20	302,2 - 451,6	395,7	51,6	
Control	25	223,2 - 360,2	295,8	40,4	***
DMT2 (MC)	30	327,0 - 491,0	418,8	48,8	
DMT2(BC)	20	302,2 - 451,6	395,7	51,6	ns
DMT2 (MC)	30	327,0 - 491,0	418,8	48,8	

n: número de pacientes, x: media, DS: desviación estándar, ***: Altamente significativo ($p < 0,001$); ns: no significativo ($p > 0,05$); DMT2: diabetes mellitus tipo 2; BC: bien controlado; MC: mal controlado

Es evidente en el presente estudio que el valor promedio de fibrinógeno es más elevado en el grupo de pacientes diabéticos que en el grupo de individuos sanos con diferencias altamente significativas ($p < 0,001$). Sin embargo, la fibrinogenemia se comporta de forma distinta según el grupo de diabéticos; en los diabéticos bien controlados fueron menores con valores medios de 395,7mg/dl, que en los diabéticos mal controlados 418,5mg/dl aunque estadísticamente, no hay diferencias significativas.

Hu y cols. (1998) y Rodríguez y cols. (2000), encontraron asociación entre DM y altos niveles de fibrinógeno. Además reportan que la hiperfibrinogenemia parece estar relacionada con el tipo de diabetes y el control glicémico por tiempo prolongado; y que los cambios hemostáticos en el diabético dependen del grado de hiperglicemia, de los niveles de fibrinógeno y del estado de coagulabilidad. Ésto podría explicar, los resultados reportados en este estudio de que los valores más elevados lo obtuviera el grupo de pacientes mal controlados; es decir con hiperglucemia crónica.

La asociación entre hiperfibrinogenemia y complicaciones angiopáticas en diabéticos se

ha demostrado; aunado a esto se ha establecido que la hiperglicemia crónica produce un fibrinógeno glicosilado más resistente a la fibrinólisis, esto conlleva a aplicar estrategias terapéuticas efectivas para disminuir el fibrinógeno, como lo son la reducción de peso, el control adecuado de la glicemia, de los lípidos y de la presión arterial (García de los Ríos y Durruty, 1995). Además de la profilaxis de procesos infecciosos intercurrentes, asociados con incrementos claros de fibrinógeno en plasma, significando un riesgo adicional para la progresión de las complicaciones vasculares (Garay y cols., 2002).

El fibrinógeno juega un papel fundamental en la aterosclerosis, ya que el aumento de este parámetro en sangre por encima de 300 mg/dl, aumenta la viscosidad sanguínea lo cual, como factor hemorreológico, favorece el aumento de la incidencia de eventos ateroscleróticos (Paterno, 2000). Por lo que se puede inferir que, el grupo de pacientes diabéticos estudiado tiene más probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica que el grupo control ya que, éstos presentaron valores medios por encima de 300 mg/dl.

CONCLUSIONES

Los valores del perfil lipídico (colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos) presentaron un patrón típico de dislipidemia con diferencias altamente significativas al análisis estadístico, lo que permite establecer que el grupo de individuos con DMT2 presenta un mayor riesgo aterogénico, en comparación con el grupo control.

Los valores de fibrinógeno en los pacientes diabéticos tipo 2, presentaron un patrón de hiperfibrinogenemia, con diferencias estadísticamente altamente significativas al análisis estadístico, lo que indica un aumento de la viscosidad sanguínea, con riesgo adicional para la progresión de complicaciones vasculares, en comparación con el grupo control.

Los resultados obtenidos indican riesgo aterogénico en los pacientes diabéticos independientemente del control glicémico. Por lo que en estos pacientes no solo deben tomar estrategias terapéuticas para un buen control de la glucosa, sino para otros factores de riesgo como disminuir el fibrinógeno, reducir el peso, control de los lípidos y presión arterial, son medidas más efectivas para evitar progresión a enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo, S. y Aguillón, R. 2004. Manejo de dislipemia en el paciente diabético tipo 2. Rev. Med. UNAB, 20(7): 35-40.
- American Diabetes Association (ADA). 2001. Management of dislipidemia in adults with diabetes. Diab. Car., 27: 58-61.
- American Diabetes Association (ADA). 2004. Management of dislipidemia in adults with diabetes. Diab. Car., 27: 68-71
- Anderson, S. y Coshayne, S. 1995. Química clínica. Editorial Mc-Graw-Hill, Interamericana. México, D.F.
- Andrade, S. y Lifshif, E. 2000. Diabetes mellitus. Segunda edición. Editorial Mc-Graw-Hill, Interamericana. México, D.F.
- Anuario de epidemiología y estadística vital. 2002. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Caracas, Venezuela.
- Arocha, J. 2000. Reflexiones sobre la dislipidemia del diabético y del síndrome metabólico. Bol. Asoc. Venez. Ateroesc., 14: 2-5.
- Bairaktari, E., Seferiadis, K. y Elisaf, M. 2005. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. J. Cardio. Pharm. Ther., 10(1): 45-54
- Berkernblit, G.; Selvin, E. y Marinopoulos, S. 2004. Glycosated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., 141: 421-422.
- Berlanga, J. 2002. Detección de factores de riesgo modificables asociados a enfermedad cardiovascular. Rev. Chil. Nutr., 29: 1-3.
- Betteridge, D. 1997. Cholesterol is the major atherogenic lipid in NIDDM. Diab. Metab. Rev., 13: 99-104.
- Bustos, P.; Amigo, H.; Arteaga, A.; Acosta, A. y Roma, R. 2003. Factores de riesgos de enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes. Rev. Med. Chil., 131: 973-980.
- Calvo, F.; Aguillo, E.; Blasco, C.; Lorenzo, M. y Faure, E. 2003. Diabetes mellitus tipo 2. Homocisteína basal y factores asociados. Av. Diab., 16: 189-194.
- Carmena, R. y Ascasc, F. 1995. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas.

Salvat Editores, S.A., España.

Cerda, R.; Rojas, M.; Dávila, M.; González, G.; Cortés, E. y Leal, C. 2002. Control metabólico de 93 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio de serios casos. Respyn., 2:15-23.

Clauss, A. 1957. Gerinungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung desfibrinogens. Act. Haematol. 17:237-246

Conget, I. 2002. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Rev. Esp. Cardiol., 55(5): 528-538.

Daniels, S. 2001. Cardiovascular disease risk factor and atherosclerosis in children and adolescents. Curr. Atheroscler. Rep., 3: 479-486.

Díaz, P. 2007. Variaciones hematológicas y lipídicas como indicadores de riesgo cardíaco en pacientes diabéticos tipo 2 que asisten al hospital Dr. Julio Rodríguez, Cumaná, estado Sucre. Trabajo de Pregrado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Ditschuneit, H.; Alder, G. y Flecher, M. 1995. Fibrinogen in obesity before and alter weight. Obes. Res., 3: 43-48.

Elbert, A. 2003. Actualización de las guías de tratamiento del paciente con diabetes en etapas de prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y transplante. Rev. Nefrol. Diális. Transp., 2(23):41-48.

Ernest, E. y Resch, K. 1993. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann. Intern. Med., 118(12): 956-963.

Espinoza, R. 2002. El fibrinógeno: factor de riesgo cardiovascular. Invest. Clin., 43(2): 3-12.

Finízola, C. 2000. Epidemia global de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Primer Congreso Virtual de Cardiología. Caracas, Venezuela.

Friedewald, W. 1972. Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18(2): 499-502.

Gannong. W. 1998. Fisiología médica. Editorial el manual moderno. México-México. D.F.

Garay, M.; Malacara, A.; Malacara, J. y Gonzales, F. 2002. Niveles de fibrinógeno en plasma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con infecciones y otras enfermedades intercurrentes. Rev. Endocrin. Nutric., 10(4):195-200.

- García de los Ríos, M. y Durruty, P. 1995. Fibrinógeno y vasculopatía diabética. Bol. Hosp. San Juan de Dios, 42(3):130-135.
- Gómez, M.; Zúñiga, S.; García, G. y Couttolene, M. 2001. Control de la diabetes mellitus tipo 2. El índice de hipertriceridemia como indicador. Rev. Med., 40(4): 281-284.
- Guerra, M.; Luján, D.; Alvarado, M; Moreno, D. y Silva, M. 2005. Estudio de perfil lipídico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de Bogotá. Univ. Scien., 10: 81-89.
- Guevara, H.; Sánchez, M.; Rodríguez, Y.; Saez, D.; Cardozo, R.; Ortunio, M. y González, S. 2008. Epidemiología de factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2. Gact. Méd. Caracas, 116(4):323-329.
- Gus, I.; Fischmann, A. y Nedica, C. 2002. Prevalence of factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. Ag. Bras. Cardiol., 78(5): 484-490.
- Guyton, A. y Hall, J. 1997. Tratado de fisiología médica. Novena edición. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Madrid, España.
- Haffner, S. 2006. The metabolic síndrome: inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. Ann. J. Cardiol., 97: 3-11.
- Heinrich, J.; Balleisen, L.; Schulte, H.; Assman, G. y Van de Loo, J. 1994. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study and healthy men. Arterios. Tromb., 14: 54-59.
- Heller, F. 1998. Serum lipoprotein (a) in patients with diabetes mellitus. Diab. Care., 16 (5): 819-823.
- Hu, J.; Wei, W.; Din, G.; Yuan, L. y Liu, Z. 1998. Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. J. Tongji. Med. Univ., 118(4):223-225.
- Iglesias, J. 2004. Síndromes coronarios agudos. Evaluación del riesgo oculto. Rev. Costarric. Card., 6: 3.
- Jen, C. y Lin, J. 2001. Direct observation of platelet adhesión to fibrinogen and fibrin-coated surfaces. Am. J. Physiol., 261: 457-463.
- Khaw, K.; Wareham, N.; Bingham, S.; Luben, R.; Welch, A. y Day, N. 2004. Association of hemoglobin A_{1C} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation in to cancer in Norfolk. Ann. In. Med., 141(6): 413-420.

Koon, K.; Teo, M.; Burton, J.; Buller, C.; Plante, S y Catellier, D. 2000. Long-term effects of colessterol wearing and angiotensin converting enzyme inhibition on coronary. Atherosclerosis, 102: 1748-1752.

Laasko, M. 2000. Lipids and lipoproteins as risk factors for coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann. Med., 28(1): 341-345.

Lacle, A y Jiménez, M. 2004. "Calidad del control glicémico según la hemoglobina glicosilada y la glicemia en ayunas: análisis en población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses." Acta. Med. Costarric., 46(3): 1.

Larez, M.; Castro, J.; Brito, S y Obregón, O. 2006. Evaluación de un marcador de inflamación vascular. Arch. Venezolanos Farmac. Terap., 25(2): 12-15.

Mijares, J. 2003. Evaluación del desempeño institucional del servicio del Hospital Militar "Carlos Arvelo". Trabajo de Postgrado. Decanato de estudios de Postgrado. Universidad Simón Bolívar, Caracas.

Miwa, K.; Nakagawa, K.; Yoshida, N.; Taguchi, Y. y Inoue, H. 2000. Lipoproteins is a risk factor for occurrence of acute myocardial infarction in patients with coronary vasospasm. J. Am. Coll. Cardiol., 35(5):1200-1205.

Monnier, V.; David, S. y Genuth, S. 2005. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. Ann. Acad. Sci., 1043: 567-581.

Oficina Panamericana de la Salud. 1990. Bioética. Bol. of. Panam. Sal., 108: 652-655.

Osorio, L.; Hitchman, D.; Pérez, J. y Padilla, C. 2003. Prevalencia de baja visión ceguera en un área de salud. Rev. Med. Gen. Integr. , 19(5): 456-460.

Paterno, C. 2000. Los enigmas del fibrinógeno y la enfermedad coronaria. Rev. Fed. Arg. Cardiol., 29: 515-517.

Peters, A.; Davidson, M. Schriger, D. y Hasselblad, V. 1996. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. JAMA, 276(15): 1246-1252.

Poli, K.; Evans, J.; Tofler, G.; Larson, M.; Lipinska, I. y Sutherland, P. 2000. Association of blood pressure with fibrinolytic potencial in the Framingham offs pring population. Circulation, 10(3): 264-269.

Rahbar, S. 2005. The discovery of glycated hemoglobin a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological bystems. Ann. Acad. Sci., 1043: 9-19.

Rautela, G. y Liedtke, C. 1978. Automated enzymatic measurement of total cholesterol

in serum. Clin. Chem., 24: 125-130.

Redberg, R.; Greenland, P.; Fuster, V.; Pyorala, K.; Blair, S.; Folsom, A. y Newman, A. 2002. AHA conferences proceedings, prevention, conference IV, diabetes and cardiovascular disease, writing group III: Risk assessment in persons with diabetes. Circulation, 105:144-152.

Richmond, W. 1974. Método de determinación de colesterol enzimático. Clin. Chem., 20: 470-471.

Riglas, M. 2001. LDL particle size prediction in type 2 diabetes. Diabetol., 43(1): 1113-1140.

Rodríguez, B.; Sánchez, C.; García, F.; Divison, J. y Artigao, L. 2000. The vascular disease group of Albacete. Aten. Primaria, 25 (3):166-171.

Rodríguez, N. 2005. Niveles de proteína C reactiva en pacientes diabéticos no insulino-dependiente, en relación al grado de control glicémico, atendidos en la unidad de endocrinología del ambulatorio tipo III Dr. David Espinoza Rojas. Margarita, estado Nueva Esparta. Trabajo de Pregrado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Rohlfing, C.; Wiedmeyer, H.; Little, R.; England, J. y Goldstein, D. 2002. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c} in the diabetes control and complications trial. Diab. Car., 25: 275-278.

Ruíz, A. 1996. Hipertriceridemia y enfermedad coronaria. Lipid. Dig. Latinam., 20: 9-11.

Sánchez, A. 2001. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. Rev. Española Cardiol., 54: 751-763.

Selvin, E.; Coresh, J. y Golden, S. 2005. Glycemic control and coronary heart disease risk in and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch. Intern. Med., 165: 1910.

Slockvower, J. y Blumenfeld, T. 2000. Toma de muestra para análisis clínico. Guía Práctica. Editorial Labor, S.A.

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2003. Consenso nacional de diabetes tipo 2. Edición de textos traducciencia. Caracas, Venezuela.

Sokal, R. y Rohlf, J. 1981. Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biología. Editorial H.Blume. España.

Stec, J.; Silbershatz, H.; Tofler, G.; Matheney, T.; Sutherland, P.; Lipinska, I.; Massaro, J.; Wilson, P.; Muller, J. y D'Agostino, R. 2000. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. Circulation, 102: 1634-1638.

Stratton, I.; Adler, A.; Neil, H.; Yudkim, J.; Matthews, D.; Cull, C.; Wright, A.; Turner, R. y Holman, R. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Br. Med. J., 321:405-412.

Tanaka, N.; Kelly, L. y Bazzano, V. 2009. Control de la glucosa y enfermedades cardiovasculares en diabetes tipo 2. An. Inter. Med., 6:151-153.

Tierney, L.; McPhee, S. y Papadakis, M. 2001. Diagnóstico clínico y tratamiento. Trigésima sexta edición. Editorial El Manual Moderno, México, D.F.

Torrealba, V.; Acuña, M.; Baskaran, P.; Hernández, L.; Roux, C. y Montilla, G. 1998. Estación de trabajo para la adquisición, reconstrucción y visualización de imágenes 4D del corazón. Acta Cient. Venezolana, 49(2):274

Trinder, M. 1969. Glucosa oxidasa enzimático-colorimétrico. Ann. Clin. Biochem., 6: 24-26.

Vasse, M.; Paysant, J.; Soria, S.; Mirghahi, J.; Vannier, P. y Soria, C. 1996. Down regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13. Br. J. Haemat., 93: 955-961.

Vásquez, C. 1999. Cure la diabetes con medicina natural. Segunda edición. Ediciones S.L., Barcelona.

Villa, M. 2007. Factores de riesgo cardiovascular. Diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente. Cursos de Medicina. Cardiología. Endocrinología y Nutrición.

Wamick G.; Ridker, P.; Burning, J. y Mason, E. 2001. Selected methods of clinical chemistry gerald. Lab. Clin. Med., 10: 91-99.

Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R. y King, H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diab. Care., 27(5): 1047-1053.

Yamada, T.; Sato, A.; Nishimori, T.; Mitsuhashi, T.; Tarao, A. y Sagai, H. 2000. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. Diab. Res. Clin. Pract., 49(1):23-31.

Zeman, M. y Zac. A. 2004. Pathogenesis and significance of diabetetic dislipidemia. Cas.

Lek. Cesk., 143(5): 302-306.

APÈNDICES

Apèndice 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Encuesta

1.- Datos personales del paciente:

Apellidos: _____ Nombres: _____ Edad: _____
Sexo: _____ C.I.: _____ Ocupación: _____ Lugar de trabajo: _____
Dirección: _____ Telf. _____

2. Antecedentes Patológicos personales y familiares

Dislipidemia: SI () NO () Fiebre Reumática: SI () NO ()
Hábito de fumar: SI () NO () Artritis Reumatoidea : SI () NO ()
Hipertension alta : SI () NO () Enfermedad Renal : SI () NO ()
Infarto : SI () NO () Enfermedad Hepática: SI () NO ()
Diabetes: SI () NO ()
Tipos de diabetes : _____

3.- Datos clínicos:

- ¿Primera consulta?

Si: _____ No: _____

- ¿Hace cuanto tiempo le diagnosticaron diabetes?

¿Está tratado? ¿Cual es el tratamiento? Vitaminas

- ¿Lleva un control regular?

Semanal: _____ Mensual: _____ Semestral: _____ Anual: _____ Nunca: _____

- ¿Además de ser diabético padece de otra enfermedad?

Si: _____ No: _____ ¿Cual enfermedad?

- En su último chequeo médico cuales fueron los valores de:

Glicemia: _____ Hemoglobina glicada: _____

Observaciones: _____

Apéndice 2
UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación la Licda. Erika Hannaoui y del Dr. Henry De Freitas, profesores del Departamento de Bioanálisis de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se estarealizando el proyecto de investigación intitulado:“VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. CUMANÁ, ESTADO SUCRE

Yo: _____

CI: _____ Nacionalidad: _____

Estado Civil: _____ Domiciliado en: _____

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción, ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconveniente y riesgo relacionados con el estudio indicado, declaro mediante el presente:

1.-Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este proyecto de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: “VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. CUMANÁ, ESTADO SUCRE.”

2.-Tener conocimiento claro que el objetivo del trabajo es: EVALUAR LOS NIVELES DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. CUMANÁ, ESTADO SUCRE

3.-Conocer bien el protocolo experimental expuestos por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de sangre, tomada por el investigador del proyecto.

4.-Que las muestras de sangre que acepto donar serán utilizadas única y exclusivamente para el proyecto de investigación titulado: “VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 .CUMANÁ, ESTADO SUCRE

5.-Que el equipo de personas que realicen la investigación coordinada, me han garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tenga acceso por concepto a mi participación en el proyecto antes mencionado.

6.-Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.

7.-Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo e inconveniente alguno para mi salud.

8.-Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante el presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Por el proyecto: VALORACIÓN DE FIBRINÓGENO Y PERFIL LIPÍDICO COMO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. CUMANÁ, ESTADO SUCRE.

Firma del investigador

Nombre:

Lugar:

Fecha:

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a mi participación en este estudio son totalmente voluntaria.

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar dicho estudio en la muestra de sangre venosa que acepto donar para los fines indicados anteriormente.
2. Reservarme el derecho a revocar esta autorización y donación de cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencias negativas para mi persona.

Firma del voluntario:

Nombre:

Lugar:

Fecha:

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Valoración De Fibrinógeno Y Perfil Lipídico Como Factores De Riesgo Cardiovascular En Pacientes Diabéticos Tipo 2. Cumaná Estado Sucre
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Ortiz, Zuleima	CVLAC	15936026
	e-mail	Zuleimaortiz@gmail.com
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Diabetes mellitus tipo 2
Enfermedad cardiovascular
Control glicemico
Perfil lipidio
Fibrinógeno

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Con la finalidad de evaluar los niveles de fibrinógeno y perfil lipídico, como factores de riesgo cardiovascular, en pacientes diabéticos tipo 2 que asistieron a la consulta de endocrinología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá,” Cumaná, estado Sucre, durante el periodo comprendido entre los meses noviembre de 2010 a febrero de 2011, se estudiaron 50 pacientes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 37 y 70 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y evolución igual o menor a 5 años (20 diabéticos bien controlados y 30 diabéticos mal controlados); así mismo, se estudió un grupo control constituido por 25 pacientes aparentemente sanos, de ambos sexos y en el mismo intervalo de edad. Se les determinó niveles de glicemia en ayunas, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), perfil lipídico: colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), baja densidad (LDL-C), y muy baja densidad (VLDL-C), triglicéridos y fibrinógeno. Los resultados fueron sometidos a un análisis de varianza de una vía (ANOVA). El análisis indicó que existen diferencias altamente significativas ($p < 0,001$), entre el grupo de diabéticos tipo 2 bien controlados y el grupo control en relación a los niveles de glicemia, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), VLDL-C, triglicéridos y fibrinógeno y diferencia muy significativas ($p < 0,01$), para los valores de colesterol total. Para los valores de LDL-C se observaron diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$); sin embargo, no se encontró diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$), para los niveles de HDL-C. Entre los pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados y el grupo control se hallaron diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,001$), entre los valores de glicemia, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), colesterol total, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y fibrinógeno y diferencia muy significativas ($p < 0,01$), para los valores de HDL-C. Entre los pacientes diabético tipo 2 bien controlados y mal controlados se evidenció diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,001$), para los valores de glicemia y hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), para colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y fibrinógeno. Con lo antes expuesto se pudo concluir que el aumento de colesterol, triglicéridos, LDL-C y fibrinógeno, junto con la variaciones de las otras fracciones lipídica VLDL-C, HDL-C, representan factores de riesgo cardíaco en los pacientes diabéticos tipo 2, independientemente del control metabólico en comparación al grupo control.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Erika J. Hannaoui R.	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13836078
	e-mail	erikajhr@yahoo.com
	e-mail	
Henry De Freitas	ROL	CA <input checked="" type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	3660003
	e-mail	hendef@hotmail.com
	e-mail	
Miguel Campos	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	5861122
	e-mail	Miguecampos86@hotmail.com
	e-mail	
María Milagros Bermúdez	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	8649525
	e-mail	Mariabermudez@cantv.net
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2012	02	15

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-zuleimaO.doc	Aplication/Word

Alcance:

Espacial: _____ **(Opcional)**

Temporal: _____ **(Opcional)**

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciatura en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciatura

Área de Estudio: Bioanálisis

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

Universidad de Oriente.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR *Mazley*
FECHA *5/8/09* HORA *5:30*

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

Juan A. Bolaños Cuneles
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/manuja

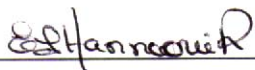
Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009): “Los trabajos de grados son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y solo podrá ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario, para su autorización”.



Ortiz Zuleima

Autor



Erika J. Hannaoui R.

Asesor