



/REV.MEDICAS



@RevistasMedicas

Diabetes[®] Internacional

Órgano oficial de la Sociedad Interamericana de Diabetes *Interamerican Society of Diabetes*
Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico *Latinamerican Society of Cardiometabolic Syndrome*

www.revistadiabetes.com.ve

VOLUMEN VII. Número 1 - 2015

ISSN: 1856-965X Depósito Legal: pp200902DC3118

Registrada en los siguientes índices y bases de datos:
ELSEVIER
DRJI (Directory of Research Journal Indexing)
LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
SABER - UCV
EBSCO Publishing
PROQUEST



Editores

Editores en Jefe

Velasco Manuel (Venezuela)
Bermúdez Valmore (Venezuela)
Chacín Álvarez Luis F. (Venezuela)

Editores Asociados

Soledad Briceño (Venezuela)
Carlos Feldstein (Argentina)
Roberto Manfredi (Italy)
Giuseppe Crippa (Italy)
Zafar Israili (USA)
Peter Bolli (Canada)
Luigi Cubeddu (USA)

Editores Ejecutivos

Freddy Contreras (Venezuela)
Luis Gaslonde (Venezuela)

Comité Editorial

Arciniegas Enrique (Venezuela)
Álvarez De Mont Melcor (España)
Bognanno José F. (Venezuela)
Bustos Elizabeth (Venezuela)
Camejo Manuel (Venezuela)
Cordero Marilyn (Venezuela)
De Sanctis Juan (Venezuela)
Escobar Edgardo (Chile)
Foo Keith (Venezuela)
Israili Zafar (Estados Unidos)
Lares Mary (Venezuela)
Levenson Jaime (Francia)
López Jaramillo Patricio (Colombia)
López Mora José (Venezuela)
Lucani Miguel (Venezuela)
Manrique Vestal (Venezuela)

Marín Melania (Venezuela)
Mathison Yaira (Venezuela)
Morales Eduardo (Venezuela)
Muci Rafael (Venezuela)
Mújica Diorelys (Venezuela)
Nastasi Santina (Venezuela)
Obregón Oswaldo (Venezuela)
Palacios Anselmo (Venezuela)
Parra José (México)
Rodríguez Luis Alejandro (Venezuela)
Ruiz Miguel (Venezuela)
Salaverria Nancy (Venezuela)
Sanabria Tomas (Venezuela)
Silva Honorio (USA)
Stulin Irene (Venezuela)
Urbina Douglas (Venezuela)
Valencia Delvy (Venezuela)
Zanchetti Alberto (Italia)

Sumario

Volumen 7, Nº 1, 2015

HDL-C y riesgo de aterosclerosis

HDL-C and risk of atherosclerosis

Juan Salazar, Mayela Cabrera, Eduardo Ramos, Luis Olivar, Miguel Aguirre,
Joselyn Rojas, Valmore Bermúdez.

1

Inmunoterapia en pacientes con diabetes mellitus

Immunotherapy in patients with diabetes mellitus

Freddy Contreras, Alejandra Peña y María del Valle Ortiz

12

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en individuos adultos del municipio San Cristóbal del estado Táchira, Venezuela

Type 2 diabetes mellitus prevalence in the adult population of San Cristóbal municipality from táchira State, Venezuela

Román Millán, Saylee Ochoa, Zulianlly Rojas, Jessenia Morillo, Roberto J. Añez,
Joselyn Rojas, Valmore Bermúdez.

18

COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 7, Nº 1, 2015

Depósito Legal: pp200902DC3118

ISSN: 1856-965X

www.revistadiabetes.com.ve

Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas
Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos. San José. Caracas-Venezuela.
Telfs. 0212-5619871/0212-565.1079/ Cel. 0414-1361811
manuel.veloscom@gmail.com / veloscom@cantv.net
E-mail: diabetesinternacional@gmail.com

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino
Teléfono: 0212-8811907/ 0416-8116195 / 0412-3634540
E-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino
Teléfono: 0412-922.25.68
E-mail: mayraespino@gmail.com

Diabetes
Internacional

Instrucciones a los Autores

ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La revista Diabetes Internacional es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en el área de Diabetes y enfermedades relacionadas; así como todas aquellas publicaciones vinculadas a la medicina práctica en esta área. Su objetivo fundamental es la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial, asimismo, se admiten informes de investigaciones de corte cualitativo o cuantitativo; todos deben ser trabajos inéditos, no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

Está constituida por un Comité de redacción, organizado por Editor en Jefe, Editores Ejecutivos y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano).

Esta revista está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

ELSEVIER

DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV

A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

a.- Todo el proceso de revisión, edición y publicación se realiza vía correo electrónico y a través de la red, permitiendo de esta manera agilizar la edición, y que un amplio público pueda acceder de manera rápida y gratuita.

b.- Los trabajos deben ser enviados como archivo en formato MS Word u openoffice no comprimido adjunto a un mensaje de correo electrónico en el que deben figurar:

Los nombres y apellidos completos de todos los autores y el título del trabajo, el correo electrónico y dirección postal del autor de contacto.

Después de haber recibido el trabajo enviaremos un correo electrónico como acuse de recibo.

Orientaciones para la publicación

Para la publicación de trabajos científicos en la revista Diabetes Internacional, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), www.icmje.com. Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación Internacional, como es el caso de la Convención de Helsinki.

En el caso de estudios clínicos hechos en Venezuela, debe mencionarse en la sección correspondiente a selección del paciente, si el estudio se realizó en apego a la Convención de Helsinki, Ley del ejercicio de la medicina y Normas de Investigación Clínica del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, con el consentimiento informado y la aprobación del comité de ética correspondiente.

Se aceptan como idiomas el español, francés, portugués e inglés.

Los trabajos no deben pasar de un total de 25 páginas de extensión.

Se debe revisar el trabajo eliminando todos los formatos ocultos innecesarios.

Al comienzo del trabajo se debe incluir, y por este orden: título, autores, afiliación, dirección electrónica, resumen de no más de 200 palabras y listado de palabras clave.

A continuación, en el caso de que el idioma no sea el inglés, versión en esta lengua del título (Title), resumen (Abstract) y palabras clave (Key words).

Las referencias a artículos o libros figurarán en el texto, entre paréntesis, indicando el apellido del autor/a o autores/as y el año de edición, separados por una coma.

Configuración de página

Mecanografiar original a doble espacio, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes, Margen superior 2,4. Márgenes inferior, izquierdo y derecho 3. Encabezado 1,4. Pie de página 1,25. Sin citas a pie de página, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).

Formato texto

- Cada uno de los componentes del original deberá comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

a. Página del título. b. Resumen y palabras claves. c. Texto. d. Agradecimientos. e. Referencias. f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla. g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.

La página del título deberá contener:

- Título del artículo en inglés y español, conciso pero informativo.

a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.

b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta, lugar y país actual donde desempeña sus tareas el(los) autores).

c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.

d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.

e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.

f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.

- La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá de no más de 250 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones.

Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.

- En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contri-

buciones reales al estudio.

Figuras, tablas y cuadros

- Deben ir centradas y dejar un espacio anterior 12.

- Pies: Arial 10 normal justificada. Interlineado sencillo. Sangrado especial primera línea 0,50 cm. Espacio anterior 6 y posterior 12. No utilizar abreviaturas (Ejemplo Fig. 1 ó Tab. 1) sino palabra completa (Ejemplo Figura 1 ó Tabla 1).

- Las tablas no deben ocupar más de una página, en caso de necesitar más espacio dividirla en varias y si no es posible incluirla como anexo.

- Las figuras tipo imagen deben ser en formato JPG, PNG ó GIF con una resolución mínima aceptable que permita ver claramente su contenido.

- Cuando se quiera presentar una sola figura a partir de varios cuadros de texto, selección los objetos y agrúpelos.

- Es recomendable incluir en el manuscrito una hoja de leyendas de cada figura. Si se trata de microfotografías, citar la magnificación al microscopio ej. 50X y la técnica de coloración empleada.

- La publicación de fotografías de pacientes identificables no está permitida por razones éticas; enmascarar para que no sean identificables los pacientes.

Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

- Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

Para el envío

- Envíe un original inédito y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en CD o a través del E-mail: diabetesinternacional@gmail.com, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

- Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

- Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en otra revista.

- Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

- La revista Diabetes Internacional, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

- Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por la Junta Directiva de la Revista.

Referencias

- Las referencias serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias llevará por título "Referencias" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Para su elaboración usar el sistema Internacional.

- Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas. Las mismas aparecerán al final del artículo y deberán ajustarse al siguiente formato:

Libros: Apellido, Iniciales del nombre. (Año de publicación). Título en letra cursiva. Ciudad: Editorial.

Cheek, D.A. (1992). Thinking constructively about Science, Technology, and Society education. New York: State University of New York Press.

Capítulos de libros: Apellido, Iniciales del nombre. (Año de publicación). Título del capítulo. En Inicial del nombre, Apellido del editor (Ed.), Título del libro en letra cursiva (páginas que comprende el capítulo). Ciudad: Editorial.

Solomon, J.P. (1989). The social construction of school science. En R. Millar (Ed.), Doing science: Images of science in science education (pp. 126-136). New York: Falmer Press.

Artículos de revistas: Apellido, Iniciales del nombre. (Año de publicación). Título del artículo. Nombre de la revista en letra cursiva, volumen, número, páginas.

Rubba, P.A. y J.A. Solomon (1989). An investigation of the semantic meaning assigned to concepts affiliated with STS education and of STS instructional practices among a sample of exemplary science teachers. Journal of Research in Science Teaching, 4, 26, 687-702. Para cualquier consulta relacionada con el formato de los trabajos dirigirse al editor.

Proceso de revisión

Los trabajos enviados serán revisados anónimamente por dos evaluadores o revisores. No se aceptan trabajos ya publicados anteriormente, tanto en soporte papel como electrónico.

Aceptación y publicación

Todos los manuscritos aceptados serán publicados tanto impresa como electrónicamente trimestralmente. La salida de cada número será anunciada previamente a los incluidos en la lista de correos de diabetesinternacional@gmail.com. No hay gastos de afiliación, de publicación ni de ningún otro tipo en la revista Diabetes Internacional.

La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de Información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

HDL-C y riesgo de aterosclerosis

HDL-C and risk of atherosclerosis

Juan Salazar, MD¹, Mayela Cabrera, MD, MPH, PhD¹, Eduardo Ramos, BSc¹, Luis Olivar, BSc¹, Miguel Aguirre, MD, MSc¹, Joselyn Rojas, MD, MSc¹, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD¹

¹Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo – Venezuela.

*Autor de Correspondencia: Valmore J. Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD. Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo – Venezuela. Email: valmore@gmail.com

Resumen

La relación inversa entre las HDL-C y la aparición de eventos cardiovasculares es una asociación ampliamente descrita desde hace décadas, sin embargo con el transcurso de los años las interrogantes entorno a los mecanismos de esta relación causa-efecto aún persisten. Si bien gran parte de la conformación estructural de esta molécula es conocida con amplios detalles en cuanto a sus componentes proteicos y lipídicos, los diversos fenómenos que ocurren a nivel metabólico aún son motivo de amplio estudio y debate en el campo de la lipidología, dados los diversos fenotipos que pueden exhibir durante su síntesis. En este proceso la participación de diversas proteínas transferidoras es de suma relevancia en el transporte reverso del colesterol, principal mecanismo fisiológico ligado a las HDL en la protección cardiovascular; no obstante, esta función protectora no solo se limita a la remoción y transporte de lípidos desde los tejidos periféricos hasta el hígado sino a una amplia gama de efectos a nivel endotelial. Es por ello que el mantenimiento de niveles elevados de esta lipoproteína se ha asociado epidemiológicamente a una menor incidencia de eventos coronarios, de allí la importancia de identificar a los sujetos con esta dislipidemia y aplicar las medidas terapéuticas farmacológicas y cambios en el estilo de vida que le permitan tener un mejor pronóstico en su salud cardiovascular. No obstante, las HDL son macromoléculas cuyo funcionalismo es complejo y cuya concentración absoluta no es el único parámetro a considerar en su efecto protector. Las investigaciones futuras deben enfocarse en dilucidar el verdadero papel que juegan aquellas lipoproteínas de mala calidad (HDL disfuncionantes) y las potenciales implicaciones farmacológicas que estas representan.

Palabras clave: colesterol, enfermedad cardiovascular, factor de riesgo, lipoproteínas, transporte.

Abstract

The inverse relationship between HDL-C and the onset of cardiovascular events is a relationship known worldwide, described decades ago; however, in the course of several years questions regarding the cause-effect of this particle still remain unanswered. Most of the structural conformation of the lipoprotein particle is known; especially proteic and lipid components, yet aspects of its participation in lipid partition in regards to its isoforms are still being elucidated. The transferases that work in the assembly of the HDL, also participate in other functional aspects of the endothelium. Given these properties, it has been suggested that elevated levels of this lipoprotein are associated with lower levels of coronary events, and pharmacological therapies and life style interventions have been implemented to keep this particle's levels up and enhance cardiovascular health. Nevertheless, HDL macromolecules possess a complex assembling procedure and sole serum concentration is not enough to offer protection. Future investigations should focus on discovering the real role of dysfunctioning HDL and their potential pharmacological implications.

Keywords: cholesterol, cardiovascular disease, risk factor, lipoprotein, transport

Introducción

Se ha establecido que la concentración plasmática de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL, *High Density Lipoprotein*, por sus siglas en inglés) presenta una correlación negativa con el desarrollo de la aterosclerosis^{1,2}, proceso fisiopatológico esencial en el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares³, las cuales constituyen la principal causa de morbilidad en la población adulta a nivel global⁴. Por lo cual, el análisis de los diversos factores de riesgo implicados en su aparición es de suma importancia para la aplicación clínico epidemiológica en por el personal de salud en atención primaria y secundaria.

Los estudios que demuestran que los sujetos con bajos niveles de HDL en plasma tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) son numerosos^{5,6}; sin embargo la relación causa-efecto entre ambas alteraciones involucra múltiples mecanismos aun no bien dilucidados⁷. Es por ello, que el estudio de estas lipoproteínas debe abarcar tanto los aspectos moleculares como clínicos implicados en esta asociación.

Estructura de HDL

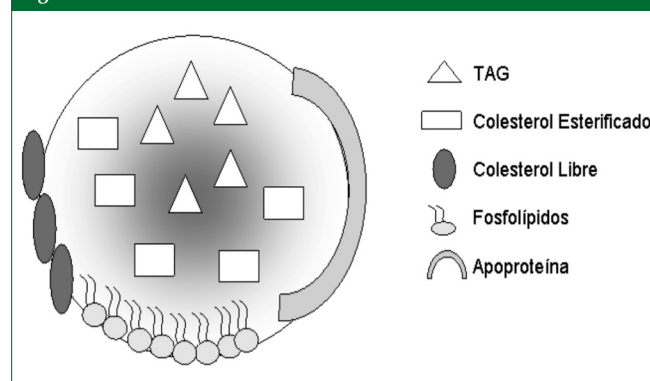
Las HDL, como el resto de las lipoproteínas, son complejas macromoléculas pseudomicelares constituidas principalmente por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triacilglicéridos y ésteres de colesterol) además de proteínas llamadas apoproteínas². Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, presentando sus grupos polares hacia el medio acuoso, la estabilidad de esta monocapa está garantizada en términos físicos-químicos por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en medio acuoso y en consecuencia se encuentran en el interior de las lipoproteínas, de esta manera el transporte de los lípidos en el plasma está garantizado⁸. (Figura 1). Las HDL son las lipoproteínas con mayor proporción proteica (55-60 % de su masa) siendo la apo A-I su apolipoproteína más abundante⁹, su densidad varía entre 1.063 y 1.210 pg/mL, bajo estos rangos difieren en cuanto a tamaño, densidad hídrica, tipos de apolipoproteínas y composición lipídica¹⁰.

Metabolismo de las HDL

Las partículas de HDL pueden ser clasificadas de muchas formas, pero de manera general pueden ser agrupadas en 2 categorías: discoidales y esféricas¹¹. Las partículas discoidales están formadas por una pequeña cantidad de colesterol libre (no esterificado) y una bicapa de fosfolípidos estabilizados por una porción proteica que protege a las porciones hidrofóbicas del contacto con el agua. Mientras que las partículas esféricas, que constituyen la

mayoría de las HDL en plasma, son de pequeño tamaño y están constituidas por fosfolípidos y apolipoproteínas de superficie protegiendo un núcleo de colesterol esterificado en su interior. Ambos tipos de partículas de HDL pueden ser fabricadas tanto en hígado como en el intestino¹².

Figura 1.



Estructura de la lipoproteína. Obsérvese que las moléculas apolares se encuentran en el centro de la partícula (TAG y Colesterol esterificado), mientras que los fosfolípidos y el colesterol libre forman la membrana de la misma, junto a las apoproteínas que le otorgan propiedades polares favoreciendo así su paso por el torrente sanguíneo.

Tabla 1. Características de las subpoblaciones de HDL

Según su forma

- Discoidales
- Esféricas

Según su densidad (ultracentrifugación)

- HDL2 (Rango de Densidad: 1,063-1,125)
- HDL3 (Rango de Densidad: 1,125-1,210)

Según su tamaño y porcentaje total lipídico

- HDL2b (10,6 nm) – 65% Lípidos
- HDL2a (9,2 nm) – 60% Lípidos
- HDL3a (8,4 nm) – 55% Lípidos
- HDL3b (8,0 nm) – 45% Lípidos
- HDL3c (7,6 nm) – 35% Lípidos

En cuanto a su tamaño, las partículas más grandes son las discoidales o nascentes, las cuales durante su maduración con la inclusión de diversas moléculas lipídicas por diversos transportadores, se convierten en las consiguientes subpoblaciones, inicialmente HDL3, luego HDL2 y HDL2b, también llamadas esféricas o maduras¹³. (Figura 2). A continuación se detallan los pasos sucesivos del metabolismo de la HDL:

- La fracción **pre β HDL** (de forma discoidal) recoge el colesterol libre de las membranas celulares y de otras lipoproteínas, la apo A-I contenida en estas partículas activa a la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) transformando la forma discoidal a la forma esférica¹⁴.
- El colesterol esterificado progresivamente va ocupando el centro apolar de la micela constituyendo así las

HDL3 pequeñas; las cuales pueden unirse a las que se han formado como tales en hígado e intestino^{12,13}. Esta subfracción por su bajo contenido en colesterol continúa recolectando el colesterol en exceso depositado en las membranas celulares, cuando los sustratos de la LCAT (fosfatidilcolina y colesterol libre) han sido consumido de la superficie de la HDL3, esta subpoblación puede aceptar fosfolípidos, colesterol y apoproteínas de las lipoproteínas remanentes que se van formando por acción de la lipoprotein lipasa sobre quilomicrones y VLDL.

- C. Es así como las HDL3 aumentan de tamaño transformándose en las denominadas **HDL2**, las cuales son ricas en fosfolípidos y continúan siendo sustrato para la LCAT que actúa sobre el exceso de colesterol libre y fosfatidilcolina acumulado en la superficie de las membranas celulares, incrementando así el contenido de colesterol esterificado en el centro de la partícula y con ello su volumen, de esta forma se originan nuevas partículas denominadas **HDL2b**¹⁵.
- D. Las HDL2b pueden seguir dos caminos: pueden enriquecerse con Apo E a partir de otras lipoproteínas y de macrófagos para transformarse en las HDL2e o pueden intercambiar colesterol esterificado por triacilglicéridos (TAG) con los quilomicrones y las VLDL, proceso facilitado por la proteína transferidora o acarreadora de lípidos (PLT) esto implica un enriquecimiento de TAG en las HDL que luego por acción de LPL y lipasa hepática hidrolizan los fosfolípidos y los TAG que se han incorporado dando origen de nuevo a HDL de pequeño tamaño las cuales se unen al pool de HDL3 para iniciar el ciclo^{13,16}, o pueden seguir recibiendo colesterol esterificado de otras lipoproteínas circulantes aumentando así de tamaño y transformándose en las HDL que tienen un tamaño similar a las LDL^{2,13}. (**Figura 2**).

Composición de las HDL

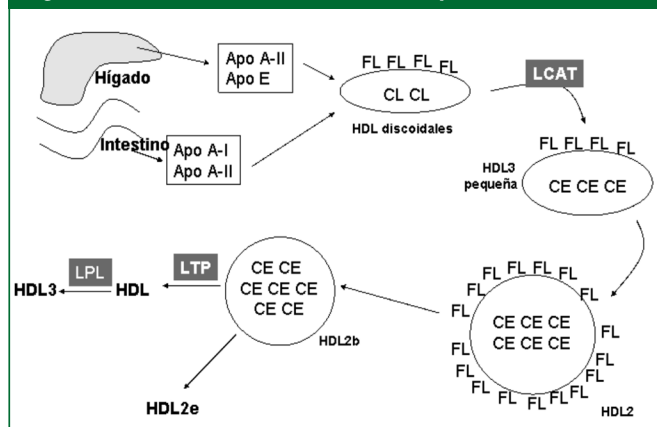
Estas lipoproteínas constituyen una clase heterogénea ya que existen varias subfracciones que se diferencian en aspectos estructurales y de composición. La clasificación de las HDL se ha establecido tras el análisis detallado por métodos como la cromatografía secuencial, la separación por electroforesis y la filtración en gel^{17,18}. A partir de estos análisis se aislaron cuatro tipos de HDL según la apolipoproteína A que contienen. 1) HDL con apoproteína A-I; 2) HDL con apoproteínas A-I y A-II; 3) HDL con apoproteína A-IV; 4) HDL con apoproteína A-I y A-IV. Todos los tipos de HDL tienen en común la misma proporción de proteínas, mostrando diferencias significativas en el contenido de TAG y colesterol, no obstante estudios con espectrometría de masa han mostrado que los diferentes subtipos de HDL presentan asociación de proteínas específicas. Estas variaciones en el proteoma de la HDL puede ser la base de la amplia heterogeneidad de funciones que exhiben los distintos subtipos¹⁹.

La apo A-I aparte de su función estructural es indispensable para el flujo de colesterol de las células periféricas²⁰, además de desempeñar una importante función coenzimática para la LCAT, enzima esencial en el transporte en reverso del colesterol¹⁴. La esterificación del colesterol libre procedente de los tejidos por parte de esta enzima nunca excede más del 16% del peso total de la partícula y la presencia de la apo A-I permite que esta enzima actúe en un mayor porcentaje, del 40% al 160% superior a su actividad normal^{21,22}. Es por ello, que las lipoproteínas con mayor contenido apo A-I son mucho más eficaces en activar la LCAT y por tanto ejercer un mayor transporte reverso del colesterol (TRC), lo que redundará en un mayor efecto protector para enfermedad cardiovascular mucho mayor que el aportado por otras subfracciones²³. En la práctica clínica esto es de gran importancia ya que si bien esta apoproteína no es cuantificada rutinariamente entre los parámetros de perfil lipídico, su expresión disminuida podría explicar la aparición de eventos cardiovasculares en sujetos con niveles séricos normales de HDL²⁴.

Otro componente importante es la presencia de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) la cual se presenta principalmente en la HDL con apo A-I: A-IV, no así en la lipoproteína con apo A-I: A-II. Dicha clasificación permite la cuantificación de la lipoproteína HDL apo A-I y apo A-I: A-II lo cual ofrece mayor exactitud en la predicción de riesgo de enfermedad vascular (ateroesclerosis prematura)²⁵.

Asimismo, se han descrito otras subfracciones de HDL entre las que destacan las partículas pre β -1, estas partículas están compuestas especialmente de fosfolípidos y apo A-I cuya masa molecular es alrededor de 60 kD y

Figura 2. Metabolismo de las HDL. Ver texto por más información.

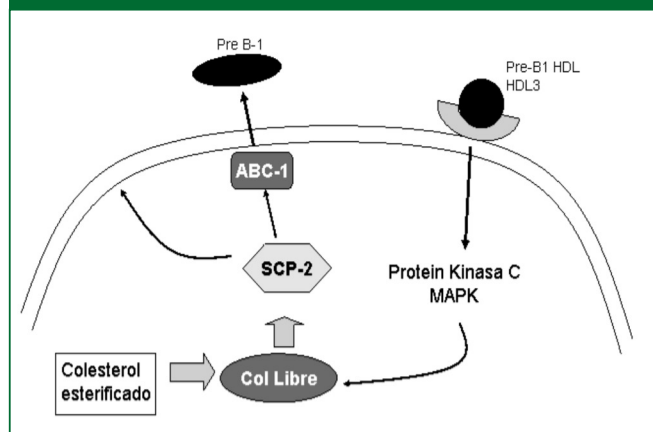


flotan a la densidad de las HDL3. El papel que desempeñan es muy importante en la captación de colesterol de la célula periférica y actualmente es reconocida como el aceptor primario en el eflujo de colesterol, asociándose en algunos estudios con un potencial papel proaterogénico²⁶.

Transporte en reverso del colesterol: bases moleculares

Uno de los mecanismos principales para evitar la progresión de la placa aterosclerótica es el transporte reverso del colesterol (TRC), que no es más que el movimiento opuesto del colesterol desde las células periféricas a través del plasma hasta el hígado para su excreción por vía biliar o reciclaje, siendo la HDL la principal molécula implicada con este transporte inverso^{27,28} (**Figura 3**), el colesterol que está en la vesícula biliar es reabsorbido en el intestino y el derivado aparece en la linfa intestinal como quilomicrones²⁹.

Figura 3. Mecanismo molecular del transporte reverso del colesterol. Ver texto.



La primera etapa del TRC es el flujo de colesterol desde las células periféricas, estudios *in vitro* que utilizan líneas celulares de hepatoma de ratas o fibroblastos han mostrado que las HDL particularmente la subfracción pre β -1 capta el colesterol de la membrana celular^{26,30}. Los mecanismos de flujo transmembrana de colesterol son numerosos, estudios plantean la existencia de múltiples pool de colesterol en la membrana plasmática³¹, e incluso la adición de una proteína transferidora de Esterol-2 (SCP-2) en la misma³². Asimismo se ha propuesto la presencia de una proteína intracelular transferidora de lípidos (L-FABP) capaz de incrementar la proporción de colesterol en la lámina externa de la membrana celular³³.

El mecanismo también puede ser dependiente de receptores de alta afinidad para HDL en la superficie celular o de una proteína transferidora de HDL, el cual inicia la vía del fosfatidil inositol desencadenando la activación de una proteína cinasa C o mediante la estimulación de varias proteínas (ERK-1, ERK-2) miembros del sistema de proteínquinasas dependientes de mitógenos quienes facilitarían el flujo hacia la membrana^{34,35}. El colesterol es

transferido a la superficie celular desde un pool de nueva síntesis localizado en el retículo endoplásmico; siendo el paso hacia el medio de tipo pasivo. Las partículas encuentran un receptor transportador en la superficie celular (ABCA-1) el cual transfiere el colesterol libre hacia el interior la lipoproteína pre β -1 mediante actividad flippasa, empleando ATP gracias a sus dominios Walker A y B^{30,36,37}. Las principales proteínas que incrementan o estabilizan la actividad del receptor ABCA-1 son la Janus Kinasa 2, Proteína Kinasa A y C, mientras que la Proteína Kinasa CK2 disminuye su actividad³⁸⁻⁴¹. El colesterol captado por las partículas pre β -1 es enseguida esterificado por la LCAT, esta esterificación (formación de un enlace éster entre un grupo hidroxilo del colesterol y un ácido graso generalmente insaturado) provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático transformándose en una molécula hidrofóbica, en consecuencia los esteres de colesterol abandonan la superficie de la lipoproteína para situarse en el interior, aumentando el tamaño de la misma⁴².

La unión de la LCAT a HDL discoidal, se ve favorecida gracias a la región central de la apo A-I (secuencia de residuos 99-186) donde se ha comprobado que la eliminación de los residuos 143-165 inactivan a la LCAT en un 80%⁴³. En cada extremo de los polipéptidos de apo A-I hay secuencias hidrofóbicas que sirven de anclaje en la periferia del disco, dejando en el centro la secuencia de aminoácidos de unión con la LCAT^{44,45}. Los residuos 143-165 de apo A-I son los dominios de unión con los residuos 151-174 de la LCAT en forma antiparalela siendo la interacción polar-polar, la cual explica porque hay disociación de las mismas en un medio salino⁴⁶.

La Proteína Transferidora de Ésteres de Colesterol (CETP) facilita el intercambio de colesterol esterificado por TAG provenientes de lipoproteínas que contienen apo B-100, principalmente VLDL e IDL [47]. Además de los lípidos hidrofóbicos, los fosfolípidos de las HDL son transferidos hacia las VLDL por la proteína de transporte de fosfolípidos (PLTP)⁴⁸. Los TAG de las HDL2, provenientes de las lipoproteínas ricas en TAG son entonces hidrolizados por la lipasa hepática, esta hidrólisis en asociación con la actividad de PLTP disminuye el tamaño de la HDL2 transformándolas en HDL3 y en partículas pre β -1 que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol^{30,49}.

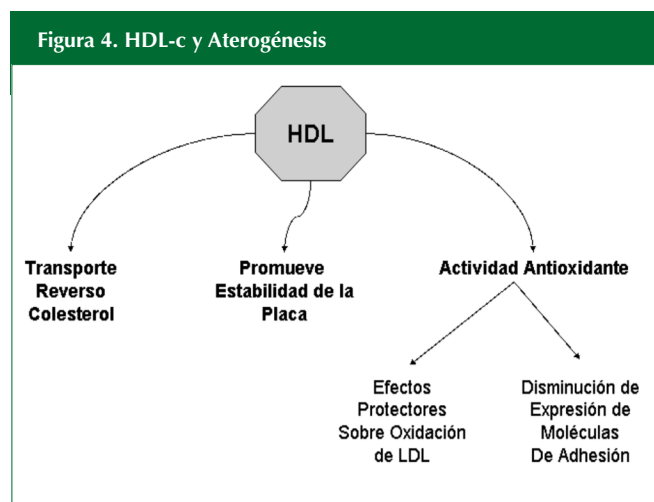
Es importante recalcar, que el TRC no solo consiste en el transporte llevado a cabo por lipoproteínas sino también por el flujo mediado por macrófagos^{50,51}, cuando éstos están cargados de colesterol, las principales vías empleadas para este flujo son la mediada por el receptor ABCA-1, seguido de la del receptor scavenger clase B tipo 1 (SR-BI), mientras que vías como la mediada por

ABCG-1 y la difusión acuosa contribuyen en una muy baja proporción, no obstante la contribución de cada vía es motivo de amplio debate en la lipidología^{52,53}.

HDL-C bajo y Aterosclerosis

La disminución del HDL colesterol (HDL-C) se define como una concentración plasmática por debajo de la décima percentil ajustada por la edad y sexo del sujeto⁵⁴. La fuerte correlación negativa entre los niveles de HDL-C en plasma y riesgo de aterosclerosis observada en los estudios epidemiológicos, afirma la asociación entre estos 2 parámetros^{55,56}. Sin embargo este tipo de estudio no permite establecer una relación causa-efecto por eso diversos autores han orientado esfuerzos para establecer las bases de dicha asociación, haciendo especial hincapié en el estudio de la fisiología y metabolismo molecular de las mismas.

Papel de HDL-C en la Aterogénesis (Figura 4)



El TRC reúne la mayor parte de los hallazgos en lo que concierne al metabolismo de lípidos, pero no alcanza a explicar por qué algunos sujetos con niveles extremadamente bajos de HDL no padecen una aterosclerosis prematura⁵⁷. Es por ello, que la investigación entorno a la HDL se ha incrementado de forma importante durante las últimas décadas y en el camino se han descubierto numerosas funciones que complementan su papel antiaterogénico más allá de un simple transportador⁵⁸:

1. Protege de la oxidación a la LDL y asociación con diversas proteínas con función antioxidante⁵⁹.
2. Disminución en la expresión de moléculas de adhesión. Inhibición de la migración celular (monocitos y macrófagos hacia la célula endotelial)⁶⁰.
3. Actividad antiapoptótica y antinecrótica⁶¹.
4. Favorece la estabilización de la placa ateromatosa. Actividad antitrombótica⁶².

Actividad antioxidante de las HDL-C

Las LDL oxidadas en el espacio subendotelial intervienen en la formación de la placa ateromatosa⁶³, gracias a su poder quimiotáctico y quimioestático para macrófagos los cuales al fagocitarlas se transforman en células espumosas capaces de inducir la formación de anticuerpos anti-LDL-oxidadas que favorecen y perpetúan la respuesta inflamatoria además de ser directamente tóxicas para la células^{64,65}. En este contexto el papel antiaterogénico de la HDL se debe a la capacidad antioxidante que posee.

Varios de sus componentes son responsables de esta acción, entre ellos sus apolipoproteínas y particularmente la paraoxonasa, enzima asociada físicamente a las HDL plasmáticas^{66,67}. Es una glicoproteína aril-esterasa con un peso molecular de 43.000 Daltons, transportada en las HDL que están constituidas por dos apolipoproteínas de superficie⁶⁸. Esta enzima fue descrita inicialmente como una enzima de desintoxicación que hidroliza el paraoxón, un potente inhibidor de las colinesterasa y de donde deriva su nombre⁶⁹. La paraoxonasa puede inhibir la cascada oxidativa de los lípidos de las LDL, su actividad se modifica por polimorfismos genéticos⁷⁰ y se ha encontrado disminuida en sujetos hiperlipidémicos y sujetos diabéticos tipo 2⁷¹. La paraoxonasa no está determinada exclusivamente por el nivel de HDL, su expresión y actividad está regulada por factores genéticos y ambientales^{72,73}, por ejemplo la dieta alta en colesterol puede inducir una disminución en la expresión y actividad de la enzima⁷⁴.

Otro de los mecanismos que explican el papel protector de las HDL son los cambios inducidos en la expresión de moléculas de adhesión, en animales con dietas ricas en colesterol⁷⁵. Tal es el caso de moléculas de adhesión celular (VCAM-1) y citocinas que incluyen la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) la cual favorece la entrada y acumulación de monocitos en la pared arterial de conejos sometidos durante 7 días a dietas ricas en colesterol; así mismo la expresión de estas moléculas de adhesión es característico de las células endoteliales en el área en la cual está naciendo la placa y esta incrementada ante la presencia de agentes oxidantes⁷⁶.

Papel antiaterogénico de la apo A-I

La Apolipoproteína A se ha encontrado disminuida en sujetos con infarto del miocardio en relación a sujetos normales⁷⁷, incluso ha sido considerado un factor pronóstico en los individuos que han sufrido un evento coronario agudo⁷⁸. Asimismo, los animales transgénicos que sobreexpresan la apo A-I humana resultan protegidos contra la aterosclerosis⁷⁹. Estos resultados se pueden explicar por un incremento en el número de partículas de HDL plasmáticas que favorecen la disminución de una mayor cantidad de colesterol de los tejidos periféricos, paralelamente esto también condiciona un aumento de pa-

raoxonasa circulante, con los efectos propios descritos anteriormente. Además ha sido demostrado que la apo A-I posee un poder antioxidante intrínseco, aumentando la resistencia de la LDL a la oxidación *in vitro*^{80,81}.

Sin embargo, estudios realizados con ratones a los cuales se les eliminó el gen apo A-I no desarrollaron lesiones ateroscleróticas mayores, ni más tempranas con respecto al grupo de ratones controles⁸⁰. Estos hallazgos iniciaron la controversia acerca del papel antiaterogénico de las HDL, una explicación conciliadora para argumentar estos resultados fue expuesta por algunos investigadores expresando que otras apolipoproteínas particularmente la apo E podría desempeñar la función de TRC para su eliminación⁸². Así en ausencia o disminución de apo A-I la apo E podría intervenir en la eliminación del colesterol celular para su subsecuente captación en el hepatocito gracias al receptor para apo B-100.

Causas de valores bajos de HDL-C

La etiología de los defectos que ocurren a los pacientes con niveles bajos de HDL no se conoce con certeza, pero se sabe que los factores hereditarios desempeñan un papel importante en la aparición de este síndrome^{83,84}, hecho que está soportado por diversos reportes que han demostrado dicha relación, pero cuyas proteínas involucradas directamente aun es motivo de amplia investigación⁸⁵. Se ha propuesto en tal sentido que las variaciones o deficiencias de los diversos factores plasmáticos y celulares que interviene en el metabolismo y remodelación de las HDL pudieran estar involucrados directamente.

Dentro de los factores plasmáticos de remodelación de las HDL destacan las proteínas y enzimas de transporte que intervienen en el TRC⁸⁶. La disminución o ausencia de enzimas como la CETP en el ser humano provoca la acumulación de esteres de colesterol en las HDL, al no poder ser intercambiados por TAG⁸⁷. Este incremento del colesterol esterificado en la HDL, si bien puede conllevar a un aumento de los niveles séricos de la lipoproteína, estas lipoproteínas se consideran “disfuncionales”, en consecuencia esto no traduce una mayor eficiencia del TRC; lo cual podría explicar la ineffectividad de los inhibidores de la CETP en diversos ensayos clínicos⁸⁸, en donde se ha observado incluso un aumento en el riesgo cardiovascular tras la ingesta de moléculas como el *Torcetrapib*⁸⁹.

Por otra parte, la actividad de la PLTP también regula los niveles plasmáticos de HDL-C⁹⁰, se ha demostrado que la ausencia de actividad de esta proteína resulta en una reducción aproximada del 65% y 85% en los niveles de HDL-C y de apo A-I, respectivamente; en ratones transformados por mutagénesis de este gen⁹¹. Así mismo, la deficiencia de la LPL, enzima que hidroliza los TAG en

los quilomicrones y VLDL, puede afectar de manera indirecta los niveles plasmáticos de HDL-C, en efecto una actividad baja de LPL se asocia con un incremento de los TAG y descenso en la concentración del HDL-C⁹².

De igual manera, hoy se sabe que las modificaciones en el estilo de vida también son capaces de modificar los niveles plasmáticos de HDL-C, así se conoce que el tabaquismo⁹³, la obesidad⁹⁴, el sedentarismo⁹⁵, los andrógenos⁹⁶ y algunas drogas⁹⁷ pueden también desencadenar la disminución de las HDL por diversos mecanismos.

El hábito tabáquico evaluado en el estudio *Framingham*, mostró que los niveles de HDL en sujetos fumadores eran aproximadamente 4 mg/dL más bajos que en los no fumadores⁹⁸. Así mismo, sus hallazgos demostraron que los fumadores pasivos también evidencian una disminución de aproximadamente 3,8 mg/dL del HDL-C que sujetos no expuesto, observándose que entre ellos existe una relación dosis dependiente⁹⁹. Así mismo el ejercicio y la actividad física moderada han sido considerados como un modulador positivo de los niveles séricos de HDL-C¹⁰⁰, siendo considerado su efecto como “modesto” pero significativo a nivel estadístico (2.53 mg/dL) por Kodama y cols¹⁰¹. Sin embargo, los resultados de diversos estudios demuestran que es importante la cantidad de ejercicio para originar cambios importantes en la concentración de HDL-C (al menos 120 minutos de ejercicio semanal), mientras que la frecuencia e intensidad tienen un impacto menor^{101,102}.

En cuanto a la relación entre el HDL-C y el alcohol, se ha observado una disminución de la ocurrencia de enfermedad coronaria en individuos con una ingesta moderada de alcohol, así como aumento de la ocurrencia en individuos con gran consumo de este, por lo cual algunos consideran dicha relación en forma de J o U^{103,104}. No obstante, actualmente se conoce que este efecto no abarca únicamente la elevación de los niveles de HDL-C sino la actuación en diversos mecanismos moleculares como la antiagregación plaquetaria, insulinoresistencia, presión arterial, entre otros. Asimismo, aún no se ha determinado la cantidad exacta considerada como beneficiosa¹⁰⁵.

Otro factor estrechamente relacionado es la dieta, numerosos estudios muestran que dietas ricas en ácidos grasos saturados, carbohidratos y colesterol incrementan el riesgo para CAD^{106,107}. Por lo que se recomiendan reemplazar estos por ácidos monoinsaturados y polinsaturados los cuales mantienen los niveles de HDL y también se relacionan con menor incidencia de aterosclerosis¹⁰⁸. Asimismo, se ha evidenciado una relación entre niveles bajos de HDL y una menor actividad de la enzima paraoxonasa asociado con un aumento del consumo de

ácidos grasos *trans* (aceite vegetales hidrogenados), los cuales son comúnmente usados para prolongar la viabilidad de algunos productos al volverlos más sólidos^{109,110}.

Por otra parte, existen fármacos cuya ingesta pueden modificar los niveles de HDL-C, tal es el caso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) la cual reduce el riesgo de eventos coronarios alrededor de un 40%, puesto que se asocia a un incremento en la concentración de HDL-C, mediante el aumento de su síntesis y disminución de su clearance por menor actividad de la lipasa hepática¹¹¹⁻¹¹³. No obstante, estos resultados solo se muestran en prevención primaria donde parecen mejorar los niveles de HDL hasta un 16%, mientras que en prevención secundaria el papel de estrógenos y progestágenos aún no está totalmente esclarecido¹¹⁴.

Genes y Modificaciones de HDL-C

Entre las alteraciones genéticas que influyen en los niveles séricos de HDL se encuentran las ligadas a la deficiencia de la actividad de la LCAT y las mutaciones en el gen de la apo A-I y II, cuyo impacto es considerable en la concentración plasmática en caso de aparecer en un sujeto; normalmente la esterificación mediada por la LCAT favorece el intercambio de colesterol por TAG entre las HDL y las lipoproteínas que contienen apo B, facilitando su captura en el hígado por medio del receptor B/E^{14,42}. En efecto los pacientes homocigotos con déficit familiar de LCAT presentan un alto riesgo de isquemia coronaria como consecuencia de una aterosclerosis precoz debido a la acumulación de colesterol en las HDL¹¹⁵.

Además, de las mutaciones homocigotas existen alteraciones heterocigotas en el gen de LCAT, que muestran diferencias en su expresión clínica tal es el caso de la "enfermedad de ojo de pescado" una enfermedad rara, genética recesiva, caracterizada clínicamente por el depósito progresivo de colesterol alrededor de la córnea dándole un aspecto singular del cual se deriva el nombre¹¹⁶. Las HDL de los pacientes con este trastorno son pequeñas (entre 8-10 nm), frecuentemente en forma de monedas apiladas (HDL inmaduras) con una proporción elevada de colesterol libre, de fosfolípidos y de apo E; siendo la fracción de HDL más afectada la formada por las partículas que contiene tanto apo A-I como apo A-II. Por su parte, las apoproteínas A-I que pertenecen a las partículas pre β -1 sólo están ligeramente disminuidas, esto conlleva a una proporción más elevada de isoformas pre β -1, asimismo la presencia de apo E facilita su remoción por medio del receptor B/E¹¹⁷.

Alteraciones en el Gen Apo A-I

La reorganización o delección total del complejo génico A-I/C-III/A-IV resulta en la ausencia total de la apo A-I

y por ende de la HDL-C, de apo C-III y en ocasiones de apo A-IV¹¹⁸. Algunas anomalías en el gen de la apo A-I son responsables de una deficiencia plasmática parcial o total de apo A-I, se trata de mutaciones puntuales o duplicación parcial del gen que puede resultar en proteínas con una secuencia de aminoácidos modificada o incompleta¹¹⁹. Los sujetos pueden ser homocigotos o heterocigotos y pese a que la hipoalfalipoproteínemia la mayoría de las veces es grave no todos los afectados presentan una incidencia elevada de aterosclerosis¹²⁰.

En el caso de la apo A-I Milano la mutación ocurre por la sustitución Arginina 173 por Cisteína, se acompaña generalmente de hipertriacilgliceridemia y en esta variante los niveles plasmáticos de HDL-C y apo A-I están disminuidos aproximadamente 20% de los niveles de referencia¹²¹. Sin embargo estos sujetos muestran un riesgo menor de aterosclerosis con respecto al resto de la población, la incongruencia de este estado se ha tratado de explicar argumentando que la mutación da origen a una proteína más eficaz en cuanto al flujo de colesterol^{122,123}. Otro tipo de mutación muy similar a la apo A-I Milano es la apo A-I Paris (Arg151-Cys), con pacientes que exhiben de igual forma un perfil lipídico favorable y un bajo riesgo de aterosclerosis¹²⁴.

Estos hallazgos algo incongruentes con los conceptos actualmente aceptados acerca del metabolismo de las HDL-C, no permiten emitir conclusiones absolutas acerca del verdadero papel de estas lipoproteínas en la progresión de la aterosclerosis. Por ello, las nuevas investigaciones deben estar orientadas a desarrollar estudios cinéticos metabólicos como una herramienta suplementaria para facilitar la comprensión y dilucidar las interrogantes de por qué algunas dislipidemias no se asocian a un riesgo aumentado de aterosclerosis^{125,126}.

Estos estudios cinéticos consisten en marcar de manera endógena a las apolipoproteínas con un aminoácido que contiene un isótopo estable (frecuentemente deuterio) y seguir su unión a las apolipoproteínas de interés por unidad de tiempo, los resultados deben ajustarse en modelos matemáticos para calcular la tasa de catabolismo y síntesis¹²⁷. Estos estudios permiten seguir el metabolismo de estas moléculas proporcionando así un conocimiento más ajustado acerca de la realidad del mismo¹²⁸.

Manejo Terapéutico

Los fármacos capaces de modificar los niveles séricos de HDL-C, así como los mecanismos moleculares involucrados son numerosos¹²⁹. Del conjunto de drogas empleadas para el incremento tanto de la HDL como de la apo A-I, la niacina ha mostrado ser la más efectiva al aumentar su concentración plasmática de 15-35%¹³⁰.

Pese a que los mecanismos no han sido dilucidados completamente se ha propuesto que el ácido nicotínico es capaz de disminuir el catabolismo hepático de la lipoproteína mediante la inhibición de la expresión hepática de la cadena beta del complejo ATP sintasa (subunidad que promueve la remoción de las partículas de HDL y apo A-I), asimismo estudios *in vitro* han demostrado que la niacina puede disminuir la expresión de la CETP en modelos animales¹³¹⁻¹³³. Adicional a su efecto sobre los lípidos sericos, diversos reportes demuestran la eficacia de la niacina en la reducción del riesgo cardiovascular especialmente en la aparición de los mismos en prevención secundaria, no obstante el efecto sobre la reducción de la mortalidad no parece significativo^{134,135}.

Asimismo, los derivados del ácido fíbrico disminuye principalmente los niveles de TAG hasta en un 60% pero también incrementan la concentración de HDL-C entre un 15-20%, cuando los niveles basales de HDL están por debajo de 35 mg/dL, el incremento es más pronunciado entre un rango de 40-50%¹³⁶. Se ha propuesto que los derivados del ácido fíbrico estabilizan el RNAm de la apo A-I en el hepatocito e incrementa la producción de partículas funcionales de estas, las cuales son claves en el TRC¹³⁷. Otro mecanismo que ha cobrado importancia es la captación de colesterol libre desde la pared arterial hacia la lipoproteína a través del receptor SR-B1¹³⁸. En cuanto a su efectividad las diversos fibratos disponibles para prescripción tienen un impacto similar sobre los niveles de HDL-C, no obstante; el efecto sobre la concentración de apo A-I es más potente con ciprofibrato y menos potente con gemfibrozil¹³⁹. Por su parte, las estatinas comúnmente utilizadas para tratar las dislipidemias y disminuir la LDL-C, también tienen un efecto sobre los niveles de HDL-C, sin embargo; son las menos efectivas en lograr su incremento (aproximadamente 5-15%)¹⁴⁰.

Perspectivas futuras

En base al estado actual del conocimiento en relación a las enfermedades cardiovasculares y su importancia epidemiológica a nivel global se debe continuar el estudio exhaustivo de los diversos factores de riesgo contribuyentes en su aparición y progresión. Entre ellos la disminución de los niveles plasmáticos de HDL-C, no obstante; existe evidencia para postular tanto la presencia de diferentes tipos de alteraciones ligadas a esta lipoproteína, con la posibilidad de que algunas de estas no constituyan un verdadero riesgo para aterosclerosis. Incluso algunos investigadores plantean que las alteraciones metabólicas que originan la enfermedad cardiovascular, generan al mismo tiempo alteraciones lipídicas como un epifenómeno. Por ende, los estudios en el futuro deben estar dirigidos a la identificación y análisis de las diferentes etiologías de esta dislipoproteinemia, así como la des-

cripción cinética de los diversos fenómenos entorno a su metabolismo además de su caracterización a nivel molecular cuándo estas lipoproteínas se convierten en moléculas disfuncionantes sin importar su nivel sérico.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno

Referencias

1. Gordon DJ, Knoke J, Probstfiel JL, y cols. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation*. 1986;74: 1217-1225.
2. Pérez-Méndez LG, Posadas-Romero C. Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterial coronaria. *Arch Int Cardiol Mex* 2000;c70:312-321.
3. Libby P1, Ridker PM, Hansson GK, y cols. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;c54(23):2129-38.
4. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011.
5. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, y cols. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124:S11-20.
6. Briel M1, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, y cols. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009; 338:b92.
7. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2010 30; 55(13):1283-99.
8. Miller NE. Plasma lipoproteins, lipid transport, and atherosclerosis: recent developments. *J Clin Pathol*. 1979;32(7): 639-650.
9. Scanu AM, Edelstein C, Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB Journal*. 2008;22(12):4044-54.
10. Schonfeld G, Pflieger B. The Structure of Human High Density Lipoprotein and the Levels of Apolipoprotein A-I in Plasma as Determined by Radioimmunoassay. *J Clin Invest*. 1974;54(2): 236-246.
11. Barter PJ, Rye K. Relationship between the concentration and anti-atherogenic activity of high-density lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2006;17:399-403.
12. Jonas A. Lipoprotein Structure. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 483- 504.
13. Andrew J. Murphy. High Density Lipoprotein: Assembly, Structure, Cargo, and Functions. *ISRN Physiology*, vol. 2013, Article ID 186365, 20 pages, 2013.
14. Sorci-Thomas MG, Bhat S, Thomas MJ. Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by HDL ApoA-I central helices. *Clin Lipidol*. 2009;4(1): 113-124.
15. Brewer HB Jr. HDL metabolism and the role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(6):486-92.
16. Fielding C, Fielding P. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-226.
17. Clifton PM, MacKinnon AM, Barter PJ. Separation and characterization of high-density lipoprotein subpopulations by gel permeation chromatography. *J Chromatogr*. 1987;414(1):25-34.
18. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for mea-

- surement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem.* 2001;47(9):1579-96.
19. Davidson WS, Silva RA, Chantepie S, y cols. Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):870-6.
 20. National Institutes of Health. "Triglyceride, high density lipoprotein and coronary heart disease". Consensus statements. NIH Consensus development program. 1992;10:1-28.
 21. Mowi H, Patsch J, Ritsch A, y cols. High density lipoproteins with differing apolipoprotein: relationships to postprandial lipemia, cholesteryl ester transfer protein and activities of lipoprotein lipase, hepatic lipase, and lecithin:cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 1994 35:291-299.
 22. Marcil M, Yu L, Krimbou L, y cols. Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal in subjects with familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:159-169.
 23. Borja MS, Zhao L, Hammerson B, y cols. HDL-apoA-I Exchange: Rapid Detection and Association with Atherosclerosis. *PLoS One.* 2013 28;8(8):e71541
 24. Khuseynova N1, Koenig W. Apolipoprotein A-I and risk for cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8(5):365-73.
 25. Zhang L, Yan F, Zhang S, y cols. Structural basis of transfer between lipoproteins by cholesteryl ester transfer protein. *Nat Chem Biol.* 2012; 8(4):342-9.
 26. Kane JP, Malloy MJ. Prebeta-1 HDL and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(4):367-71.
 27. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9:155-167.
 28. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3090-100.
 29. Gómez-Coronado Cáceres D. Salida celular y transporte reverso de colesterol. *Clin Invest Arterioscl.* 2010;22(Supl 1):12-16.
 30. Baldimón JJ, Santos-Gallego CG, Badimón L. Importancia del colesterol HDL en la aterotrombosis. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos? *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(Supl 2):20-35.
 31. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, y cols. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):712-9.
 32. Bun-ya M, Muro Y, Niki T, y cols. New aspects of sterol carrier protein 2 (nonspecific lipid-transfer protein) in fusion proteins and in peroxisomes. *Cell Biochem Biophys.* 2000;32:107-16.
 33. Libby P. HDL-c and reducing the risk of atherosclerosis: a mechanism review. *Clinician* 2000;18:3-8.
 34. Deeg MA, Bowen RF, Oram JF, Bierman EL. High density lipoproteins stimulate mitogen-activated protein kinases in human skin fibroblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(9):1667-74.
 35. Grewal T, de Diego I, Kirchhoff MF, y cols. High density lipoprotein-induced signaling of the MAPK pathway involves scavenger receptor type BI-mediated activation of Ras. *J Biol Chem.* 2003;278(19):16478-81.
 36. Santamarina-Fojo S, Remaley AT, Neufeld EB, Brewer HB Jr. Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res.* 2001;42(9):1339-45.
 37. Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):720-7.
 38. Tang C1, Vaughan AM, Oram JF. Janus kinase 2 modulates the apolipoprotein interactions with ABCA1 required for removing cellular cholesterol. *J Biol Chem.* 2004; 279(9):7622-8.
 39. Li Q1, Tsujita M, Yokoyama S. Selective down-regulation by protein kinase C inhibitors of apolipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux in macrophages. *Biochemistry.* 1997; 36(40):12045-52.
 40. See RH1, Caday-Malcolm RA, Singaraja RR, y cols. Protein kinase A site-specific phosphorylation regulates ATP-binding cassette A1 (ABCA1)-mediated phospholipid efflux. *J Biol Chem.* 2002; 277(44):41835-42.
 41. Roosbeek S1, Peelman F, Verhee A, y cols. Phosphorylation by protein kinase CK2 modulates the activity of the ATP binding cassette A1 transporter. *J Biol Chem.* 2004; 279(36):37779-88.
 42. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res.* 2012;53(9):1783-99.
 43. Sorci-Thomas M, Kearns MW, Lee JP. Apolipoprotein A-I domains involved in lecithin-cholesterol acyltransferase activation. Structure: function relationships. *J Biol Chem.* 1993;268(28):21403-9.
 44. Sorci-Thomas MG, Curtiss L, Parks JS, y cols. The hydrophobic face orientation of apolipoprotein A-I amphipathic helix domain 143-164 regulates lecithin:cholesterol acyltransferase activation. *J Biol Chem.* 1998;273(19):11776-82.
 45. Frank PG, N'Guyen D, Franklin V, y cols. Importance of Central α -Helices of Human Apolipoprotein A-I in the Maturation of High-Density Lipoproteins. *Biochemistry.* 1998; 37 (39), pp 13902-13909.
 46. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J Lipid Res.* 2000;41(6):853-72.
 47. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J.* 2010;31(2):149-64.
 48. Huuskonen J, Jauhiainen M, Ehnholm C, Olkkonen VM. Biosynthesis and secretion of human plasma phospholipid transfer protein. *J Lipid Res.* 1998;39(10):2021-30.
 49. Ji A, Wroblewski JM, Cai L, y cols. Nascent HDL formation in hepatocytes and role of ABCA1, ABCG1, and SR-BI. *J Lipid Res.* 2012;53(3):446-55.
 50. Tall AR, Costet P, Wang N. Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux. *J Clin Invest.* 2002;110(7):899-904.
 51. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation.* 2006;113(21):2548-55.
 52. Wang X, Collins HL, Ranalletta M, y cols. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2216-24.
 53. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, y cols. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012;125(15):1905-19.
 54. Botet JP, Benaiges D, Pedragosa A. Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24(6):299-305.
 55. Duffy DL, O'Connell DL, Heller RF, Martin NG. Risk Factors for Atherosclerosis in Twins. *Genetic Epidemiology.* 1993;10:557-562.
 56. Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? *J Lipid Res.* 2010;51(8):2058-73.
 57. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):342-74.
 58. Vickers KC, Remaley AT. HDL and cholesterol: life after the divorce? *J Lipid Res.* 2014;55(1):4-12.
 59. Tomás M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(6):557-69.

60. Säemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, y cols. The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(12):1131-43.
61. Soran H, Hama S, Yadav R, Durrington PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(4):353-66.
62. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and anti-thrombotic actions of HDL. *Circ Res.* 2006;98(11):1352-64.
63. Li D, Mehta JL. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):353-4.
64. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation.* 2004;110(17):2552-8.
65. Yang H, Salem AS, Zhou S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 85.
66. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: Structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130: 361-368.
67. Smith JD. Apolipoprotein A-I and its mimetics for the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010; 11(9): 989-996.
68. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983; 35(6): 1126-1138.
69. Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular medicine. Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular Medicine. *Acta Biomed.* 2005;76 Suppl 2:50-7.
70. Leviev I, James RW. Promoter Polymorphisms of Human Paraoxonase PON1 Gene and Serum Paraoxonase Activities and Concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:516-521.
71. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, y cols. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clinical Science.* 2000; 98, 355-363.
72. Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, y cols. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem.* 2003;49(9):1491-7.
73. Boshtam M, Razavi AE, Pourfarzam M, y cols. Serum paraoxonase 1 activity is associated with fatty acid composition of high density lipoprotein. *Dis Markers.* 2013;35(4):273-80.
74. Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, y cols. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(5):1340-7.
75. Barter, P. Inhibition of endothelial cell adhesion molecule expression by high density lipoproteins. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 1997; 24: 286-287.
76. Das B, Mishra T. Role of HDL-C in health and disease. *JIACM* 2012; 13(3): 218-22.
77. Franzén J, Fex G. Low serum apolipoprotein A-I in acute myocardial infarction survivors with normal HDL cholesterol. *Atherosclerosis.* 1986;59(1):37-42.
78. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J.* 2005;26(3):271-8.
79. Li H, Gu S, Cao X, y cols. Suppression of induced atherosclerosis in h-apo AI transgenic mice by overexpression of human apo AI in the aortic wall. *Chin Med J (Engl).* 2000;113(7):657-61.
80. Li H, Reddick R, Maeda N. Lack of apo A-I is not associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:1814-1821.
81. Haas MJ, Mooradian AD. Therapeutic interventions to enhance apolipoprotein A-I-mediated cardioprotection. *Drugs.* 2010;70(7):805-21.
82. Mahley RW, Huang Y, Weisgraber KH. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1226-9.
83. Kiss RS, Kavaslar N, Okuhira K, y cols. Genetic etiology of isolated low HDL syndrome: incidence and heterogeneity of efflux defects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):1139-45.
84. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(8): 2032-2057.
85. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Camejo G. Proteomics of apolipoproteins and associated proteins from plasma high-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):156-63.
86. Bruce C, Chouinard RA Jr, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr.* 1998;18:297-330.
87. de Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, y cols. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2004;45(11):1967-74.
88. Sirtori CR, Mombelli G. Cholesteryl ester transfer protein antagonism by drugs--a poor choice. *Clin Chem.* 2010;56(10):1550-3.
89. Sirtori CR, Mombelli G. Viability of developing CETP inhibitors. *Cardiovasc Ther* 2008;26:135- 46.
90. Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhiainen M, Ehnholm C. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis.* 2001;155(2):269-81.
91. Huuskonen J, Wohlfahrt G, Jauhiainen M, y cols. Structure and phospholipid transfer activity of human PLTP: analysis by molecular modeling and site-directed mutagenesis. *J Lipid Res.* 1999;40(6):1123-30.
92. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, y cols. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest.* 1997;99(7):1606-13.
93. Forey BA, Fry JS, Lee PN, y cols. The effect of quitting smoking on HDL-cholesterol - a review based on within-subject changes. *Biomark Res.* 2013;1(1):26.
94. Rashid S1, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(12):2875-88.
95. Martins RA, Veríssimo MT, Coelho e Silva MJ, y cols. Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. *Lipids Health Dis.* 2010; 9: 76.
96. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(3):489-94.
97. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, y cols. The Effect of Different Contraceptive Drugs on the Lipid Profile of Brazilian Women. *Pharmaceut Anal Acta* 2013. 4: 208. doi:10.4172/2153-2435.1000208.
98. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, y cols. Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis.* 1978;30(1):17-25.
99. Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, y cols. Passive Cigarette Smoking and Reduced HDL Cholesterol Levels in Children With High-Risk Lipid Profiles. *Circulation.* 1997; 96:1403-1407.
100. Ekelund U, Luan J, Sherar LB, y cols. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA.* 2012;307(7):704-12.
101. Kodama S, Tanaka S, Saito K, y cols. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):999-1008.
102. LeCheminant JD, Tucker LA, Bailey BW, y cols. The Relationship Between Intensity of Physical Activity and HDL Cholesterol in 272 Women. *Journal of Physical Activity and Health.* 2005; 3: 333-344.
103. De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, y cols. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing

- the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation*. 2000;102(19):2347-52.
104. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, y cols. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
 105. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(5):409-15.
 106. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, y cols. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1425-32.
 107. Harika RK, Eilander A, Alsema M, y cols. Intake of Fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):229-38.
 108. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-55.
 109. de Roos NM, Bots ML, Katan MB. Replacement of dietary saturated fatty acids by trans fatty acids lowers serum HDL cholesterol and impairs endothelial function in healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1233-7.
 110. de Roos NM, Schouten EG, Scheek LM, y cols. Replacement of dietary saturated fat with trans-fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism*. 2002;51(12):1534-7.
 111. Mosca L. Management of Dyslipidemia in Women in the Post-hormone Therapy Era. *J Gen Intern Med*. 2005;20(3): 297-305.
 112. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1: comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):1005-10.
 113. Bittner V. Estrogens, lipids and cardiovascular disease: no easy answers. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):431-3.
 114. Maclaran K, Stevenson JC. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012;8(1):63-74.
 115. Roshan B, Ganda OP, Desilva R, y cols. Homozygous lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency due to a new loss of function mutation and review of the literature. *J Clin Lipidol*. 2011;5(6):493-9.
 116. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, y cols. A molecular defect causing fish eye disease: an amino acid exchange in lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) leads to the selective loss of alpha-LCAT activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(11):4855-9.
 117. Winder AF, Owen JS, Pritchard PH, y cols. A first British case of fish-eye disease presenting at age 75 years: a double heterozygote for defined and new mutations affecting LCAT structure and expression. *J Clin Pathol* 1999;52:228-230.
 118. Bruckert E, Von Eckardstein A, Funke H, y cols. The replacement of arginine by cysteine at residue 151 in apo A-I produces a phenotype similar to that of apolipoprotein A-I Milano. *Atherosclerosis* 1997;128:121-128.
 119. Wang L, Mei X, Atkinson D, Small DM. Surface Behavior of Apolipoprotein A-I and Its Deletion Mutants at Model Lipoprotein Interfaces. *J Lipid Res*. 2013 Dec 5.
 120. Haase CL, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, y cols. Mutation in APOA1 predicts increased risk of ischaemic heart disease and total mortality without low HDL cholesterol levels. *J Intern Med*. 2011;270(2):136-46.
 121. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, et al. A-IMilano apoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest*. 1980;66:892-900.
 122. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, y cols. Cardiovascular Status of Carriers of the Apolipoprotein A-IMilano Mutant The Limone sul Garda Study. *Circulation*. 2001;103: 1949-1954.
 123. Alexander ET, Tanaka M, Kono M. Structural and functional consequences of the Milano mutation (R173C) in human apolipoprotein A-I. *J Lipid Res*. 2009;50(7): 1409-1419.
 124. Klon AE, Jones MK, Segrest JP, Harvey SC. Molecular belt models for the apolipoprotein A-I Paris and Milano mutations. *Biophys J*. 2000; 79(3): 1679-1685.
 125. Chétièveaux M, Ouguerram K, Zair Y, y cols. New model for kinetic studies of HDL metabolism in humans. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(4):262-7.
 126. Lu J, Mazer NA, Hübner K. Mathematical models of lipoprotein metabolism and kinetics: current status and future perspective. *Clinical Lipidology*, 2013, Vol. 8, No. 5. 595-604.
 127. Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Thematic review series: patient-oriented research. Design and analysis of lipoprotein tracer kinetics studies in humans. *J Lipid Res*. 2006;47(8):1607-19.
 128. Ginsberg HN, Ramakrishnan R. Kinetic Studies of the Metabolism of Rapidly Exchangeable Apolipoproteins May Leave Investigators and Readers With Exchangeable Results. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(10): 1685-1686.
 129. Katz PM, Leiter LA. Drugs targeting high-density lipoprotein cholesterol for coronary artery disease management. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):667-77.
 130. Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review). *J Nutr Biochem*. 2003;14(6):298-305.
 131. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Niacin: an old drug rejuvenated. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(1):45-51.
 132. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008 17;101(8A):20B-26B.
 133. van der Hoorn JW, de Haan W, Berbée JF, y cols. Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesteryl ester transfer protein in APOE*3Leiden.CETP mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):2016-22.
 134. Duggal JK1, Singh M, Attri N, y cols. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(2):158-66.
 135. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):440-6.
 136. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:125.
 137. Haubenwallner S, Essenburg AD, Barnett BC, y cols. Hypolipidemic activity of select fibrates correlates to changes in hepatic apolipoprotein C-III expression: a potential physiologic basis for their mode of action. *J Lipid Res*. 1995;36(12):2541-51.
 138. Forcheron F, Cachefo A, Thevenon S, y cols. Mechanisms of the triglyceride- and cholesterol-lowering effect of fenofibrate in hyperlipidemic type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2002;51(12):3486-91.
 139. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, y cols. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996; 97(11): 2408-2416.
 140. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546-53.

Inmunoterapia en pacientes con diabetes mellitus

Immunotherapy in patients with diabetes mellitus

Freddy Contreras¹, Alejandra Peña² y María del Valle Ortiz³

¹Médico Internista, Educador en diabetes, Profesor Asociado Fisiopatología. FM-UCV. Correspondencia: Sicontreras2009@gmail.com

²Médico Internista-Infectólogo-Educador en diabetes

³Médico Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Resumen

Objetivo: analizar la indicación de inmunizaciones en adultos con diabetes mellitus (DM). Prevenir la DM significa que es necesario reconocer la historia natural de la enfermedad y los factores de riesgo que la pueden desencadenar con el fin de desarrollar alternativas efectivas desde el punto de vista de riesgo/beneficio. Influir positivamente en el estilo de vida son acciones eficaces para prevenir la DM2 o retrasar su aparición, adicionalmente es necesario incorporar las inmunizaciones con el objetivo de aumentar la inmunidad individual y colectiva y como herramienta útil y económica para minimizar el riesgo que representa para un paciente con diabetes la instalación de enfermedades transmisibles (ET), condiciones clínicas que incrementan la morbi-mortalidad. **Conclusiones:** A fin de disminuir la comorbilidad por ET en pacientes con diabetes, las pautas de inmunización revisadas por la asociación americana de diabetes tiene evidente aplicación en base a evidencia científica. Administrar un esquema de vacunación completo es esencial para el cuidado óptimo de las personas con esta condición clínica.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Enfermedades transmisibles, inmunizaciones.

Summary

Objective to analyze the indication of immunizations in adults with diabetes mellitus (DM). Prevent DM means that it is necessary to recognize the natural history of disease and risk factors that can trigger in order to develop effective alternatives from the point of view of risk / benefit. Positively influence the lifestyle are effective in preventing T2DM or delay its onset shares, in addition it is necessary to incorporate immunizations in order to increase individual and collective immunity and as a useful and inexpensive tool to minimize the risk to a patient with diabetes installing communicable diseases (ET), clinical conditions that increase morbidity and mortality. **Conclusions:** To reduce comorbidity ET in patients with diabetes, immunization guidelines reviewed by the American Diabetes Association has obvious application based on scientific evidence. Managing a complete vaccination is essential for optimal care of people with this clinical condition.

Key words: diabetes mellitus, communicable diseases, immunizations.

Introducción

En los adultos son muy comunes las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hiperlipoproteínemia y obesidad las cuales, con mucha frecuencia, aparecen combinadas en un mismo individuo, ocasionando disminución progresiva de su calidad de vida. Estos padecimientos crónicos requieren especial atención, puesto que en su desarrollo y evolución destaca la contribución de factores psicológicos, biomédicos y otros.¹ Tanto la cronicidad como el amplio carácter invasivo, representado por los numerosos síntomas de la enfermedad, llevan a un deterioro notorio y a veces extremo del bienestar, de la capacidad laboral, la vida en familia o la adaptación a nuevas demandas impuestas por el ambiente y la sociedad.²

Se calcula que más de 200 millones de personas padecen alguna ENT en la Región (OPS/OMS, 2011a). Estas constituyen la principal causa de muerte prematura y discapacidad en las Américas y provocan dos terceras partes del total de las defunciones en la Región. El análisis epidemiológico, permite constatar el aumento acelerado de las ENT. En términos de muertes atribuibles, el principal factor de riesgo de ENT a nivel mundial es el aumento de la presión arterial (a lo que se atribuyen el 16,5% de las defunciones a nivel mundial), seguido por el consumo de tabaco (9%), el aumento de la glucosa sanguínea (6%), la inactividad física (6%), el sobrepeso y la obesidad (5%) es decir, la sumatoria de trastornos de la glucosa más inactividad física y obesidad, elementos constitutivos del síndrome metabólico, representan el 17% de la mortalidad global.^{3,4}

En este mismo orden de ideas, se estima que la diabetes provoca al año, 260.000 defunciones en la región. La carga de muertes prematuras por ECNT es de especial interés: 1,5 millones de personas mueren antes de llegar a los 70 años de edad, lo cual plantea graves consecuencias para el desarrollo social y económico, la pérdida de productividad y el impacto en el crecimiento económico ponen en riesgo la estabilidad de los sistemas de pensiones en varios países de la Región.⁵

Hay opciones para prevenir y controlar las cuatro enfermedades no transmisibles que afectan a la población de las Américas (el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes), así como sus principales factores de riesgo modificables (el tabaquismo, el régimen alimentario, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol).

A pesar de estas opciones, las ENT siguen aumentando progresivamente. Por otra parte, ensayos clínicos⁶ han demostrado que la génesis de estas enfermedades radica principalmente, en un inadecuado estilo de vida: sedentarismo, desequilibrio en las dietas, el consumo de tabaco y alcohol, no dormir el tiempo necesario, o llevar a cabo comportamientos inseguros entre otros que al mantenerse por largo tiempo, incrementan las posibilidades de padecerlas según avanza la edad.

En este sentido, prevenir la diabetes mellitus (DM) significa que es necesario reconocer la historia natural de la enfermedad, incluido la fase preclínica y los factores de riesgo que la pueden desencadenar con el fin de desarrollar alternativas de prevención efectivas desde el punto de vista de riesgo/beneficio. Se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prevenir la DM2 o retrasar su aparición, sin embargo, estas acciones tienen un impacto limitado en la prevención de las complicaciones atribuibles a infecciones; es decir, debemos agregar las inmunizaciones como herramienta útil y económica para minimizar el riesgo que representa para un paciente con diabetes la instalación de una enfermedad transmisible (ET) como neumonía de origen bacteriano, episodios virales como gripe, varicela, hepatitis entre otras condiciones clínicas que incrementan la morbi-mortalidad del paciente con DM.

La disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas ha sido sin duda uno de los mayores logros de la salud en el siglo XXI, gracias a los avances científicos y tecnológicos y a los programas de vacunación, los cuales tienen el objetivo de aumentar la inmunidad individual y colectiva. Sin embargo, el envejecimiento del individuo trae consigo disminución de la respuesta inmune. Este hecho coloca a la tercera edad en desventaja terapéutica cuando se trata de inmunización, en particular con las vacunas que contienen antígenos (Ag) a las que no han tenido historia de exposición previa.⁷

Por otra parte la obtención de resultados eficaces en un sistema inmunológico, con disminución de las respuestas proliferativas, deterioro de la actividad citolítica, cambio de ingenuo al fenotipo de memoria, alteraciones en la secreción de citoquinas / quimioquinas, y un aumento en las células T supresoras reguladoras (Tregs), todo ello aunado al avance de la edad cronológica, representa un desafío significativo en el desarrollo de vacunas.

Esta situación se ve ejemplificada en la eficacia de la vacuna para la gripe, la cual oscila entre el 70-90% en los jóvenes, respuesta que cae a 17-45% en personas mayores de 65 años. Caídas similares se observan con otras vacunas cuando la población expuesta es mayor de 65

años; así la forma de incrementar la eficacia de las vacunas en las personas mayores, sería mediante la adición de un adyuvante apropiado, lo cual podría superar las deficiencias inmunes de edad y mejorar los niveles de protección de la enfermedad.⁷

Considerando que la diabetes representa un verdadero problema de salud pública en el país, y dado que los procesos infecciosos sobrevenidos en pacientes con ENT contribuyen a incrementar la morbimortalidad, y en virtud de la necesidad de reforzar la prevención primaria mediante vacunas, es de suma importancia conocer ¿Cuál es la indicación de inmunizaciones en pacientes adultos con diabetes? Para responder esta interrogante los autores se propusieron analizar la indicación de inmunizaciones en adultos con diabetes.

Diabetes como problema de salud pública

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸ en su primer informe mundial sobre la diabetes 2016, el número de personas con diabetes y su prevalencia están aumentando en todas las regiones del mundo. En 2014 había 422 millones de adultos (el 8,5%) de la población con diabetes, en comparación con 108 millones (4,7%) en 1980; la prevalencia mundial (normalizada por edades) casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta, razones que permiten sustentar que la DMT2 constituye un verdadero problema de salud pública.

El estudio Carmela⁹ reportó que en Venezuela en el año 2005, 6 % de población presentó diabetes correspondiendo: 5,6% a hombres y 6,3% mujeres. Whiting, et al¹⁰, en 2011 señalaron que el número de casos de DMT2 con edades comprendidas entre 20 años y 79 años de edad en Venezuela fue de 1.764.900, para una prevalencia en concordancia con criterios OMS de 10,39% y muertes atribuibles en el mismo grupo etario de 13,38%.

En el estudio una aproximación a conocer la prevalencia de hipertensión arterial, factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida en Venezuela 2014¹¹ la disglucemia en ayuno representó 38,95%, diabetes mellitus 14,25% y prediabetes mediante Hb glicosilada 40,7%. Asimismo, la prevalencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, disglucemia y diabetes mellitus resultó mayor en mujeres. El Informe OMS⁸ revela una prevalencia estimada de DM en Venezuela para el año 2014 de 8,8 %. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) en su informe 2015, estima una prevalencia de 11,1%.¹²

Del mismo modo, la magnitud y gravedad de las complicaciones crónicas se incrementan con la edad y varían en función del tiempo de exposición.¹³ Después de 10 años de evolución se estima que más del 20% de los de

los pacientes con hiperglucemia crónica han tenido un evento cardiovascular (infarto de miocardio o ictus), un 5% desarrollarán ceguera y menos del 2% insuficiencia renal terminal o amputaciones.^{14,15}

La presencia de comorbilidad entre la población con DM se asocia a un mayor número de hospitalizaciones, mayor tasa de reingresos y aumento de la duración de la estancia hospitalaria con respecto a la población sin diabetes, constituyendo las complicaciones cardiovasculares las principales responsables del incremento de la morbilidad. Asimismo, en el periodo 2002, en los Estados Unidos la diabetes costó aproximadamente 132 billones de dólares en costos médicos directos y por la pérdida de la productividad.¹⁶

En concordancia con la declaración final de la Cumbre del Milenio, celebrada en septiembre de 2011, bajo los auspicios de las Organización de Naciones Unidas (ONU), donde se examinó la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), los gobiernos expresaron que la carga y la amenaza mundial de las enfermedades no transmisibles forman parte de los principales obstáculos para el desarrollo en el siglo XXI.¹⁷ En esa declaración, también, se expresó preocupación en relación a datos suministrados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que reflejan que de las 57 millones de muertes registradas en el mundo durante el año 2008, 36 millones se debieron a ENT, principalmente por enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes.

Diabetes e inmunizaciones

A fin de reducir el impacto de las ENT en los individuos y la sociedad, hay que aplicar un enfoque integral que fuerce a todos los sectores, incluidos entre otros los relacionados con la salud, las finanzas, la educación, la tecnología y la planificación, a colaborar para reducir los riesgos asociados a las ENT, así como a promover intervenciones que permitan prevenirlas y controlarla.

En este sentido, las inmunizaciones son el ejemplo clásico de prevención primaria y secundaria, ya que no es más que la intervención en cada persona susceptible para evitar que la enfermedad trasmisible surja, constituyen la segunda medida más eficiente en cuanto a costo-beneficio en salud pública, luego del agua potable. Estas no sólo logran disminuir las ET, ayudan a que la persona, eventualmente infectada, cambie su patrón de respuesta, reducen la gravedad de las mismas y en algunos casos, logran su erradicación.

En toda persona con DM, la recomendación principal de la Asociación Americana de Diabetes del año 2015⁽¹⁸⁾ en cuanto a inmunizaciones, es que debe cumplirse el esquema recomendado para todo paciente adulto sugerido

por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), American Academy of Family Physicians (AAFP), American College of Physicians (ACP), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y American College of Nurse-Midwives (ACNM).¹⁹

La primera de ellas, es la **vacuna contra la Influenza**, agente etiológico de la gripe, enfermedad que afecta anualmente entre un 20-30% de la población mundial, produciendo epidemias en los periodos de verano e invierno. Este virus produce infecciones respiratorias graves e incluso mortales sobre todo en la población mayor de 65 años de edad. Las personas con diabetes que no se aplicaron la vacuna, tienen 5 veces más probabilidad de tener un cuadro infeccioso severo por el cual se vean obligados a recibir atención médica.²⁰ La gran variabilidad y mutabilidad del virus hace que la vacuna deba prepararse anualmente según las cepas que prevalecieron el año anterior, por lo cual la vacunación para la Influenza debe ser anual, a partir de los 6 meses de edad. La vacuna proporciona un margen de protección de alrededor del 85% y está particularmente indicada en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria crónica, diabéticos, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, trabajadores de la salud y personas mayores de 50 años. Está contraindicada en pacientes con enfermedad infecciosa grave, pacientes con alergia a la proteína del huevo y pacientes que tengan antecedentes de Guillian - Barre.

La segunda vacuna contemplada es la **triple bacteriana (Vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Td/Tdap))**, en la cual la recomendación es administrar 1 dosis de la vacuna Tdap a mujeres embarazadas, con o sin diabetes, durante cada embarazo (preferentemente entre las semana 27 y 36 de gestación) independientemente del tiempo transcurrido desde la vacunación Td o Tdap anterior. Análogamente, en toda persona a partir de los 11 años de edad que no hayan recibido la vacuna Tdap o quienes no saben si se vacunaron deben recibir una dosis de Tdap seguida de una dosis de refuerzo de toxoides de tétanos y difteria (Td) cada 10 años. La Tdap puede administrarse sin importar el intervalo desde que se recibió la última vacuna con toxoides contra tétanos o difteria.

La tercera vacuna contemplada es la vacuna contra la varicela, la cual debe aplicarse a todos los adultos sin evidencia de inmunidad contra la varicela. Deben recibir 2 dosis de la vacuna de un solo antígeno contra la varicela o una segunda dosis si han recibido solo 1 dosis. La evidencia de inmunidad contra la varicela en adultos

incluye cualquiera de los siguientes casos: documentación de 2 dosis de la vacuna contra la varicela con un intervalo de por lo menos 4 semanas; antecedentes de varicela en base a un diagnóstico o verificación de la varicela por un proveedor de atención médica; antecedentes de herpes zoster diagnosticada por un proveedor de atención médica; o prueba de laboratorio de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad.

La cuarta vacuna recomendada es la **vacuna del Zoster** (recientemente disponible en nuestro medio), se indica una sola dosis en adultos mayores de 60 años, independientemente de si han sufrido o no un episodio previo de herpes Zoster. Aunque el uso de la vacuna está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. y puede administrarse en personas mayores de 50 años, ACIP recomienda iniciar la vacunación a partir de los 60 años.

La quinta **vacuna es la triple viral (contra sarampión, paperas y rubéola - MMR)**: los adultos nacidos antes de 1957 generalmente se consideran inmunes al sarampión y a las paperas. Todos los adultos nacidos a partir de 1957 deberían tener documentos que acrediten la administración de 1 o más dosis de la vacuna contra MMR, excepto contraindicación médica o pruebas de laboratorio que evidencien la inmunidad a las tres enfermedades.

La sexta corresponde a **la vacuna polisacárida contra neumococo 23-valente [PPSV23])**, recomendada enfáticamente a todos los adultos de 19 a 64 años que padecen enfermedad cardíaca crónica (incluidas la insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatías, excluida la hipertensión), enfermedad pulmonar crónica (incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma), enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis), alcoholismo o DM. El neumococo, es el agente causal de un alto porcentaje de infecciones tales como neumonías, septicemias, meningitis y de muertes a nivel mundial. La vacuna es elaborada de polisacáridos purificados de estreptococos y contiene los serotipos responsables que causan el 85-90% de enfermedad en el adulto, incluyendo las cepas que son resistentes a los antibióticos. La eficacia de la misma oscila entre el 55-80%, sin embargo la vacuna protege contra la enfermedad grave en un 100%.

Por último, dentro de las inmunizaciones recomendadas para los adultos con diabetes se encuentra la vacuna de la Hepatitis B, enfermedad causada por el virus de la hepatitis B que se transmite principalmente a través de la vía sexual o la vía endovenosa. Esta enfermedad sigue siendo una causa importante de mortalidad a nivel mundial. La vacuna está elaborada a partir de partículas altamente purificadas no infecciosas de antígeno de superfi-

cie (una partícula del virus). Tiene una eficacia del 90% y el esquema completo de vacunación son tres dosis en la población normal. Sólo está indicado el refuerzo en pacientes inmunocomprometidos que no hayan desarrollado un título de anticuerpos satisfactorio (anticuerpos menores de 10m UI / ml). Solamente está contraindicada en pacientes que hayan presentado reacción desfavorable a la misma y pacientes con enfermedad febril severa.

Conclusiones: A fin de disminuir la comorbilidad por ET en pacientes con diabetes, las pautas de inmunización revisadas por la asociación americana de diabetes, re-

comiendan cumplir esquema de vacunas recomendado para niños y adultos al igual que la población general, e idealmente vacuna antigripal anual en todos los pacientes con diabetes con edad ≥ 6 meses (evidencia C), vacuna antineumocócica a todos los pacientes con diabetes con edad ≥ 2 años. Se recomienda una nueva dosis después de los 65 años si la dosis previa fue administrada más de 5 años antes (evidencia C) y Vacuna anti hepatitis B en todos los adultos con diabetes (C). Un esquema de vacunación completo es esencial para el cuidado óptimo de las personas con Diabetes.

Tabla1. Esquema de inmunización en pacientes con DM		
TIPO DE VACUNA	INDICACION	COLOCACION
INFLUENZA	Adultos mayores de 50 años, con enfermedad cardio respiratoria crónica, DM, VIH, trabajadores de la salud	Anual
TRIPLE BACTERIANA (TETANO-DIFTERIA-TOSFERINA)	Embarazadas c/s diabetes en tercer trimestre, adultos que no se la han colocado	Cada 10 años
VARICELA	Adultos sin evidencia de inmunidad contra varicela, antecedente de varicela o herpes zoster	2 dosis
TRIPLE VIRAL (SARAMPION-PAPERAS-RUBEOLA)	Adultos nacidos después de 1957. Personal de salud independiente de la edad, viajeros y embarazadas en riesgo de padecerlas	2 dosis
HERPES ZOSTER	Adultos mayores de 60 años	1 dosis
NEUMOCOCO	Pacientes entre 19 y 64 años con ICC, EBPOC, Enfermedad hepática crónica, DM	Cada 5 años
HEPATITIS B	Adultos que no estén inmunizados, DM	3 dosis

Referencias

- 1-. Sánchez-Sosa JJ. Desde la prevención primaria hasta ayudar a bien morir: la interfaz intervención investigación en psicología de la salud. En: Rodríguez G, Rojas M, compiladores. La psicología de la salud en América Latina. México: Miguel Ángel Porrúa; 1998. p. 33-44.
- 2-. De los Ríos JL, Sánchez JJ, Barrios P, Guerrero V. Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Med IMSS. 2004; 42 (2): 109-116.
- 3-. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2011a. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010 [citado el 22 de abril 2016]. Disponible en: www.who.int/diabetes/global-report
- 4-. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380(9859):2224-2260.
- 5-. Organización Panamericana de la Salud. 2012. Intervenciones rentables para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en la Región de las Américas. Washington, D.C Publicación científica y técnica.
<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/2497>
- 6-. Wu T, Rose S y Bancroft J. Gender differences in health risk behaviors and physical activity among middle school student. Journal School Nursing. 2006; 22:1: 25-31.
- 7-. Morgan EL, Thoman ML, Sanderson SD, and Phillips JA. A Novel Adjuvant for Vaccine Development in the Aged. Vaccine. 2010; 28(52): 8275-79. [citado 18may2016]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.008>
- 8-. Informe Mundial sobre la Diabetes. World Health Organization 2016. WHO/NMH/NVI/16.3. [citado 22 abril 2016]. Disponible en: www.who.int/diabetes/global-report.
- 9-. Schargrodsky H, Hernández R, Market Champagne B, Silva H, et al. Evaluation of Cardiovascular Risk in Seven Cities in Latin America: The Main Conclusions of the Carmela Study. Amj of Med. 2008; 121; 58-65.

- 10-. Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94:311-21.
- 11-. López R, Hurtado D, López L, Acosta J, Gerardo Chazzin G, et al. Una aproximación a conocer la prevalencia de hipertensión arterial, factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida en Venezuela. *Avances Cardiol* 2014;34(2):128-34.
- 12-. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID 7th-Edition (Internet); Noviembre 2015. www.idf.org. [citado 22 abril 2016]. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf
- 13-. Camejo M, García A, Rodríguez E, Carrizales ME, Chique J. Visión epidemiológica de la diabetes mellitus. Situación en Venezuela. Registro epidemiológico y propuesta de registro. Programas de detección precoz. *Rev. Venez Endocrinología y Metab.* 2012; 10 (1): 2-6.
- 14-. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837-853.
- 15-. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetología.* 1998; 41:1263-1269.
- 16-. Bazzano LA, Serdula M, Lui S. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *J. AM Coll Nutr.* 2005; 24(5):310-319.
- 17-. Organización de Naciones Unidas. Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. 16 de septiembre de 2011. [Citado 18-04-2016] disponible en:

www.un.org/es/ga/ncdmeeting2011
- 18-. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. American Diabetes Association

Diabetes Care 2015;38(S1):S1-S93
- 19-. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2015;64(04):91-92
- 20-. Looijmans van der Akker I, Verheij TJM, Buskens E, et al. Clinical Effectiveness of First and Repeat Influenza vaccination in Adult and Elderly Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 2006; 29:1771–76.

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en individuos adultos del municipio San Cristóbal del estado Táchira, Venezuela

Type 2 diabetes mellitus prevalence in the adult population of San Cristóbal municipality from Táchira State, Venezuela

Román Millán, Lcdo.^{1,2}, Saylee Ochoa, Lcda.², Zulianlly Rojas, Lcda.³, Jessenia Morillo, BSc⁴, Roberto J. Añez, MD⁴, Joselyn Rojas, MD, MSc⁴, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD⁴

¹Cursante del Máster en Obesidad. Universidad de Alcalá, Madrid, España. Director: Dn. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.

²Hospital Militar Guillermo Hernández Jacobsen. San Cristóbal, Venezuela.

³Hospital General de Carúpano "Dr. Santos Aníbal Dominici". Carúpano, Estado Sucre - Venezuela.

⁴Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

*Autor de Correspondencia: Román Millán, Lcdo. Hospital Militar Capitán AV. Guillermo Hernández Jacobsen-San Cristóbal, estado Táchira. Teléfono: 0414.742.42 09. e-mail: romanmillan@hotmail.com

Recibido: 20/05/2012

Aceptado: 20/08/2012

Resumen

Introducción: En la actualidad no se disponen de estudios que analicen su comportamiento epidemiológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en nuestra región. Por estas razones, el objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de DM2 en la población adulta del municipio San Cristóbal – Venezuela.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio transversal en 362 individuos adultos de ambos sexos, seleccionados mediante muestro aleatorio y multietápico. Se realizó historia clínica, mediciones antropométricas y análisis de laboratorio. La prevalencia de la DM2 y el resto de las variables cualitativas se expresaron como frecuencias relativas y absolutas. Se construyó un modelo de regresión logística para investigar la asociación de factores demográficos, psico-biológicos y bioquímicos con la DM2.

Resultados: La prevalencia de DM2 fue del 12,4%; (Femenino: 9,3%; Masculino: 16,6%). El riesgo para DM2 aumentó progresivamente según la edad, siendo signifi-

cativo para el grupo de 50 años y más (OR: 7,79; IC95%: 1,54-39,24; $p=0,01$). Se evidenció que la presencia de obesidad (según el IMC) incrementó el riesgo para padecer DM2 casi tres veces (OR: 2,98; IC95%: 1,08-12,35; $p=0,03$). El cuartil 4 de circunferencia abdominal presentó un riesgo aumentado para padecer DM2 (OR: 1,98; IC95%: 1,01-8,96; $p=0,04$). Asimismo, el antecedente familiar de DM2 y la presencia de insulinoresistencia aumentaron el riesgo para DM2.

Conclusiones: La prevalencia de DM2 fue más alta comparado a las prevalencias reportadas a nivel mundial, con la evidencia de una estrecha relación con la edad, índice de masa corporal, antecedente familiar de DM2, circunferencia abdominal y la insulinoresistencia.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, historia familiar de diabetes.

Abstract

Introduction: Currently, there are no epidemiological studies that analyze Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) behavior in our region. Therefore, the purpose of this study was to determine the prevalence of T2DM in the adult population of the municipality San Cristóbal - Venezuela.

Materials and Methods: A cross-sectional study was undertaken, with 362 individuals of both sexes, selected via randomized multistage sampling. Complete medical history, anthropometric measurements and laboratory workup were done. Prevalence of T2DM and other qualitative variables were expressed as relative and absolute frequencies. A Logistic regression model was constructed in order to investigate association between T2DM and family history, demographic factors, lifestyle habits and biochemical variables.

Results: The prevalence of DM2 was 12,4%; (Female 9,3% Male: 16,6%). The risk for DM2 progressively increased with age, being significant for the group aged 50 years and older (OR: 7,79; 95% CI: 1,54-39,24; $p=0,01$). It was evident that the presence of obesity (according to BMI) increased the risk for developing type 2 diabetes (OR: 2,98; 95% CI: 1,08-12,35; $p=0,03$). Quartile 4 of abdominal circumference shows an increased risk for type 2 diabetes (OR: 1,98; 95% CI: 1,01-8,96; $p=0,04$). Also family history of DM2 and the presence of insulin resistance increased the risk for T2DM.

Conclusions: The prevalence of DM2 was higher when compared to previous worldwide prevalences. Age, BMI, family history, waist circumference, and insulin resistance offer high risk for T2DM.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, family history of diabetes*

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se considera un problema de salud pública a nivel mundial¹ ya que su prevalencia ha aumentado de forma paralela al incremento de la obesidad² y el sedentarismo³. El número de personas con DM2 en todo el mundo se ha duplicado en las últimas tres décadas⁴, estimándose que el número de personas portadoras de esta enfermedad aumentará a 438 millones para el año 2030, lo que representará el 7,7% de la población adulta entre 20 y 79 años de edad⁵.

En Europa, el gasto promedio anual ocasionado por la diabetes es de 2.834 euros por paciente, lo que corres-

ponde al 55% de los gastos por hospitalización⁶. En el año 2013 esta enfermedad generó un gasto sanitario de 548.000 millones de dólares en Estados Unidos, cifra que constituye 11% del gasto total en adultos⁷. Además, en América del Sur los gastos por tratamiento rondan los 29.000 millones de dólares⁷. Por otra parte, las complicaciones de esta patología también tienen implicaciones sanitarias, la retinopatía diabética es la primera causa de ceguera y discapacidad visual en adultos de países desarrollados, la nefropatía diabética es responsable de 40% de casos de enfermedad renal y la neuropatía incrementa el riesgo de amputaciones hasta 40 veces⁸.

Según datos del Atlas Mundial de Diabetes de la International Diabetes Federation (IDF)⁷ la prevalencia de esta entidad a nivel mundial es del 8,3%. En América del Sur y Central el comportamiento es similar siendo la prevalencia de 8,1%, en esta región Venezuela ocupa el quinto lugar entre los 5 países con mayor número de diabéticos, sólo por detrás de Brasil, Colombia, Argentina y Chile⁷. En Latinoamérica, el aumento en la prevalencia de DM2 se ha asociado con factores nutricionales, obesidad abdominal, sedentarismo y ciertos hábitos como el consumo de alcohol y tabaquismo^{3,9}.

En Venezuela según datos provenientes del anuario de mortalidad del año 2011, la diabetes figura como la cuarta causa de muerte en nuestro país con un total de 9.854 defunciones, lo que representa 6,77%, dentro de este porcentaje la DM2 constituye un 4,99%¹⁰. Asimismo, ante la necesidad de conocer la prevalencia de esta patología, así como por lo imperativo de establecer uniformidad de criterios concernientes a su definición, diagnóstico y tratamiento, la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes publicó en el año 2012 la Guía Clínica Práctica en Diabetes tipo 2¹¹, la cual señala que la DM2 es la forma más prevalente de la enfermedad con un 92,8% de los casos, mientras que Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es la segunda forma más frecuente con 6,8%. Un dato que merece resaltarse es que la morbilidad se ha incrementado progresivamente hasta alcanzar una tasa de 422,8 consultas por cada 100.000 habitantes en el periodo del 2005-2007¹¹. Además fue evaluada la prevalencia de las complicaciones crónicas, obteniéndose que un 39% presentó complicaciones visuales, 20% cardiovasculares, 20% neurológicas, 13% renales, y 8% pie diabético¹¹. Dichas complicaciones además del impacto en la calidad de vida de los pacientes diabéticos afectan los sistemas productivos de los países¹².

La prevalencia de DM2 ha sido estudiada en algunas ciudades de Venezuela, por ejemplo, el estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) encontró en Barquisimeto una prevalencia de

diabetes en personas de 25-64 años del 5,6% en hombres y de 6,3% en mujeres¹³. Mientras que en la ciudad de Maracaibo, un estudio realizado por Bermúdez y col.¹⁴ en una muestra de 2230 individuos encontró una prevalencia de DM2 del 8,4% (5,8% para DM2 conocida y 2,6% para nuevos diagnósticos de DM2).

A pesar de lo anteriormente expuesto se desconocen los aspectos epidemiológicos de esta enfermedad en el municipio San Cristóbal, por tal motivo el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de DM2, así como el comportamiento epidemiológico de sus factores de riesgo en individuos adultos del municipio San Cristóbal-Estado Táchira, Venezuela.

Materiales y métodos

Aspectos ético - legales

Todos los sujetos que participaron en el estudio firmaron previamente un consentimiento informado que informaba todos los detalles concernientes al estudio y los procedimientos a los cuales iban a ser sometidos, antes de realizarles el examen clínico, físico y de laboratorio.

Diseño de estudio

Se realizó un estudio transversal en la población del municipio San Cristóbal (estado Táchira) cuyos datos demográficos fueron obtenidos del censo 2011 conducido por el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁵. Dicho municipio está dividido en 5 parroquias (La Concordia, Pedro María Morantes, San Juan Bautista, San Sebastián y Dr. Francisco Romero Lobo) con una población total de 263.765 habitantes. El universo del presente estudio correspondió a todos aquellos individuos adultos (18 años o más; 197.393 habitantes) residentes en el Municipio San Cristóbal, obteniéndose un tamaño muestral de 362 individuos mediante la fórmula de Sierra Bravo¹⁶, para un intervalo de confianza del 95% y un margen de error fijado del 5%. El muestreo en el presente estudio fue de tipo aleatorio multietápico y conglomerados, que se llevó a cabo durante junio a octubre de 2014, donde cada conglomerado (de mayor a menor tamaño) estuvo representado por parroquias las cuales a su vez se dividieron en sectores y luego en manzanas, por último en casas las cuales en todos los niveles se seleccionaron al azar mediante una tabla de números aleatorios. En la fase final de la selección, los habitantes de las casas con edad igual o mayor a 18 años fueron sorteados por muestreo aleatorio simple para escoger finalmente un participante por casa a ser incluido en el estudio. Se excluyeron a mujeres en periodo de gestación y aquellos individuos recluidos en instituciones penales, hospitales o cuarteles militares.

Evaluación de los individuos

Se les realizó historia clínica a todos los individuos de forma de recoger antecedentes familiares y personales de importancia, tratamiento médico recibido y en general comprobar el estado de salud de cada participante. El estatus socioeconómico se evaluó mediante la escala de Graffar modificada por Méndez-Castellano¹⁷ que estratifica a los sujetos en 5 estratos: Clase alta (Estrato I), clase media alta, (Estrato II), la clase media (Estrato III), de la clase obrera (Estrato IV), y Extrema Pobreza (Estrato V). Asimismo se evaluó el estatus educativo de acuerdo al grado de instrucción alcanzada en: analfabeta, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, técnico medio, técnico superior universitario, universitaria incompleta y universitaria completa. De acuerdo al grupo étnico los individuos fueron clasificados en mezclados, blancos hispanicos y afro-venezolanos.

Hábitos Psicobiológicos

Hábito tabáquico y alcoholico

Por medio de la historia clínica, se recopiló la información referente al consumo de alcohol en cuanto a la frecuencia y tipo de alcohol ingerido, información que fue utilizada para el cálculo del consumo de gramos de alcohol por día, clasificándose a los sujetos no consumidores (<1gr/día) o consumidores (≥ 1 gr/día). En relación al hábito tabáquico los individuos fueron catalogados como no fumadores, fumadores y ex-fumadores (más de 1 año sin fumar).

Evaluación de la actividad física

Se aplicó el Cuestionario Internacional de actividad física; el cual fue diseñado para la medición de la actividad física en cuatro dominios: Trabajo, Transporte, Actividades del Hogar (jardinería y otros) y Ocio (Tiempo Libre, Recreación o Ejercicio¹⁸. El formato largo del IPAQ (IPAQ-LF) contiene preguntas correspondientes a la frecuencia y duración de la caminata (actividad leve), actividades moderadas o actividad vigorosas de por lo menos 10 minutos de duración. Los minutos/semanas de actividad leve, moderada o vigorosa son convertidos a sus equivalentes metabólicos "METs", para así determinar el consumo energético. Los datos se calcularon de acuerdo al resultado MET promedio en cada actividad, y a partir de la sumatoria de los mismos se formulan 4 scores continuos generales definidos según el IPAQ de la siguiente manera¹⁸:

Caminata METs/minutos/semana= $3.3 \times \text{minutos caminados} \times \text{días caminados}$.

Moderado METs/minutos/semana= $4.0 \times \text{minutos de actividad moderada} \times \text{días de intensidad moderada}$.

Vigoroso METs/minutos/semana = $8,0 \times \text{minutos de actividad vigorosa} \times \text{días de intensidad vigorosa}$.

Actividad Física Total MET/minutos/semana = suma de scores Caminata + Moderado + Vigoroso (MET/minutos/semana).

A partir de estas consideraciones se realizó el "Scoring IPAQ" para determinar los patrones de actividad física que son reportados como: Actividad Física Alta, Moderada o Baja¹⁸, dentro de los análisis del IPAQ fueron excluidos 8 individuos, ya que no cumplieron con los criterios de depuración del IPAQ durante los análisis de determinación del patrón de actividad física a través del Scoring IPAQ. Además se analizó la actividad física expresada en METs/min/sem para el dominio de actividad física de Ocio del IPAQ, para los análisis del estudio Actividad Física de Ocio fue reclasificada en terciles.

Evaluación de la presión arterial

La medición de la presión arterial se realizó por el método auscultatorio, para lo que se utilizó un esfigmomanómetro calibrado y validado. Se le midió al paciente sentado y quieto por lo menos 15 minutos con los pies en el suelo, y el brazo a la altura del corazón, siendo la presión arterial sistólica el punto en el que se escuchó el primero de dos o más sonidos (fase 1) y la presión arterial diastólica es el punto en el que desapareció el sonido (fase 5). Se verificó la presión arterial por tres ocasiones, luego de (10 min de descanso), y se realizó promedio de las mediciones. El diagnóstico de hipertensión arterial se realizó de 2 maneras: Por auto-reporte como antecedente personal, clasificándose como "HTA conocida" y/o el diagnóstico mediante la detección de cifras tensionales elevadas acorde con los criterios de la Sociedad Internacional de Hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) en 3 ocasiones separadas, a la cual se consideró como nuevo diagnóstico de HTA¹⁹.

Evaluación antropométrica

La determinación del peso y talla se realizó por medio de la balanza-tallímetro (Health o Meter Professional, USA) con capacidad de 180 kg con el individuo en posición erguida, descalzo y sin vestimenta. Los individuos se clasificaron ponderalmente mediante los puntos de corte del Índice de Masa Corporal sugeridos por la OMS: Bajo peso por debajo de $18,50 \text{ kg/m}^2$, normopeso entre $18,50$ - $24,99 \text{ kg/m}^2$, Sobrepeso entre $25,00$ a $29,99 \text{ kg/m}^2$, Obesidad grado I entre $30,00$ - $34,99 \text{ kg/m}^2$, Obesidad grado II entre $35,00$ a $39,99 \text{ kg/m}^2$ y la Obesidad grado III más allá de $40,00 \text{ kg/m}^2$ ²⁰. La circunferencia abdominal se midió con una cinta métrica metálica (Rosscraft, USA), calibrada en milímetros y centímetros, a la altura de la línea media axilar en el punto imaginario que se encuen-

tra entre la parte inferior de la última costilla y el punto más alto de la cresta iliaca, de posición de pie, al final de una espiración²¹. La obesidad fue dividida en cuartiles para cada sexo.

Evaluación nutricional

Se aplicó el Recordatorio de 24 horas, el cual recogió datos de la ingesta de alimentos el día anterior tanto en el desayuno, almuerzo, cena y sus respectivas meriendas durante 3 días distintos de evaluación y se realizó el cálculo del promedio de macro y micronutrientes. Estos datos fueron analizados por un equipo nutricionista para la determinación de gramos de alimentos consumidos y analizados por medio del Programa para Evaluación de Dietas y cálculos de Alimentación (DIAL)²². Las calorías consumidas en 24 horas fueron divididas en cuartiles (Kilocalorías/24 horas).

Definición de Síndrome Metabólico

Se definió el SM de acuerdo a los criterios sugeridos por el consenso realizado por la IDF/AHA/NHLBI/WHF/IAS/IASO (2009)²³.

Definición Diabetes Mellitus tipo 2 y Glicemia Alterada en Ayuno

Se consideraron como individuos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 a aquellos con alguno de los siguientes criterios: 1) Diagnóstico previo de DM2, 2) Aquellos que no presentaban el antecedente personal de DM2 y reportaron niveles de glicemia en ayuno iguales o mayores a 126 mg/dL en 2 mediciones distintas²⁵. Los individuos no diabéticos fueron clasificados como: 1) Normoglicémicos (NG), aquellos individuos que presentaron glicemia en ayuno $< 100 \text{ mg/dL}$ y 2) individuos con Glicemia Alterada en Ayuno (GAA), aquellos con glicemia entre 100 - $125,99 \text{ mg/dL}$ ²⁴.

Análisis de laboratorio

La obtención de la muestra de sangre se realizó tras un periodo de ayuno de 8 a 12 horas y en las primeras horas de la mañana. Extrayéndose a cada individuo 5 cm^3 de sangre obtenida por venopunción antecubital, colocándose en tubos Vacutainer, la muestra fue centrifugada y subsecuentemente el suero se colocó en tubos Eppendorf y congelada a -20°C hasta su procesamiento. El nivel sérico de Colesterol total, HDLc y Triacilglicéridos se cuantificaron mediante reactivos comerciales por el método enzimático - colorimétrico (Wiener Lab. S.A.I.C y Human Gesellschaft Biochemica and Diagnostica MBH). Los niveles de LDL-C y VLDL-C fueron calculados mediante las fórmulas de Friedewald²⁵. Para la determinación de glicemia se utilizó un kit enzimático-colorimétrico de glucosa oxidasa (Sigma, USA), mientras que para la determinación de insulina se efectuó por duplicado mediante el método de ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany).

Cálculo de la insulinoresistencia

La estimación de la insulinoresistencia se realizó gracias al modelo matemático HOMA2-IR, el cual fue calculado mediante el software HOMA calculator (Oxford Centre for Diabetes Endocrinology and Metabolism) disponible en <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php>. A su vez, se definió como insulinoresistencia la presencia de un HOMA2-IR mayor o igual al percentil 75 de la distribución en la muestra general ($\text{HOMA2-IR} \geq 2,40$).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS versión 20, para Windows (IBM, SPSS Inc. Chicago, IL). Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentaje). La prueba Z se utilizó para comparar las proporciones entre grupos y la prueba de chi cuadrado (χ^2) para determinar la asociación entre variables cualitativas. Para evaluar la distribución normal o no de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables con distribución no normal fueron expresadas con la mediana más los respectivos (percentil 25 - 75). Para comparar medianas entre 2 grupos se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. Se construyó un modelo de regresión logística para la estimación de odds ratio (IC95%) para DM2 ajustado por sexo, grupos etarios, grupos étnicos, estrato socioeconómico, estatus educativo, IMC, antecedente familiar de Diabetes Mellitus tipo 2, HOMA2-IR, cuartiles de circunferencia abdominal, consumo de alcohol, patrones de actividad física, actividad física de ocio, consumo diario de calorías (Kcal/día), carbohidratos (gr/día), grasas (gr/día) y proteínas (gr/día). Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Características generales de los individuos estudiados

La muestra total estuvo conformada por 362 individuos, de los cuales el 53,3% ($n=193$) correspondió al sexo femenino y un 46,7% ($n=169$) al sexo masculino. La edad promedio fue de 42,0 (29,0 - 55) años. En la **Tabla 1** se representan las características generales de la muestra estudiada, donde el grupo etario más frecuente fue el de 20 a 29 años con 21,5%; seguido del grupo de 30 a 39 años (19,9%) y 40 a 49 años con 18,5%. El estrato socioeconómico más frecuente fue el Estrato III con un 39,2%; seguido por el Estrato II (37,0%). El grupo de individuos Mezclados fue el grupo étnico más prevalente con un 78,7%. La prevalencia de obesidad fue del 27,3% y de sobrepeso fue de 40,6%. La circunferencia abdominal presentó la siguiente distribución en cuartiles según el sexo: Femenino (Cuartil: 1 <80,0 cm; Cuartil 2:

80,0-89,99 cm; Cuartil 3: 90,0-100,99 cm y Cuartil 4: $\geq 101,0$ cm) y masculino (Cuartil: 1 <88,0 cm; Cuartil 2: 88,0-96,99 cm; Cuartil 3: 97,0-104,29 cm y Cuartil 4: $\geq 104,30$ cm).

El patrón de actividad física más frecuente fue la actividad física moderada con un 44,4%. Por su parte la actividad física del dominio de Ocio se reclasificó en terciles (considerando a los individuos que realizaron algún grado de actividad física en Ocio) según el sexo: Femenino [Ninguna Actividad (0 METs/min/sem); Baja (<297,0 METs/min/sem); Moderada (297,0-791,9 METs/min/sem) y Alta ($\geq 792,0$ METs/min/sem)]; Masculino: [Ninguna Actividad (0 METs/min/sem); Baja (<371,8 METs/min/sem); Moderada (371,8-1016,45 METs/min/sem) y Alta ($\geq 1016,46$ METs/min/sem)].

Características nutricionales de los individuos estudiados

El consumo diario de calorías fue dividido en cuartiles (Kcal/24 horas) presentando la siguiente distribución: Cuartil 1 (<1634,99); Cuartil 2 (1634,99-1980,99); Cuartil 3 (1981-2557,90) y Cuartil 4 ($\geq 2557,91$), por otra parte las grasas consumidas en 24 horas (gr/24 horas) presentó la siguiente distribución: Cuartil 1 (<48,84); Cuartil 2 (48,84-64,15); Cuartil 3 (64,16-80,14) y Cuartil 4 ($\geq 85,15$), carbohidratos consumidos en 24 horas (gr/24 horas): Cuartil 1 (<196,82); Cuartil 2 (196,82-247,87); Cuartil 3 (247,88-321,74) y Cuartil 4 ($\geq 321,75$) y consumo diario de proteínas (gr/24 horas): Cuartil 1 (<65,47); Cuartil 2 (65,47-80,45); Cuartil 3 (80,46-95,99) y Cuartil 4 ($\geq 96,00$).

Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2

La prevalencia de DM2 en la población estudiada fue del 12,4% ($n=45$); en el **Gráfico 1** se muestra la prevalencia de DM2 por sexo, observándose un 9,3% ($n=18$) para las mujeres y un 16,0% ($n=27$) para los hombres. De este porcentaje general, un 5,0% correspondió a los nuevos diagnósticos de DM2, que para el sexo femenino fue de 4,1% y para el masculino de 5,9% y por otra parte una prevalencia de DM2 conocida de 7,4% para la población general (Femenino: 5,2% y masculino: 10,1%). No se encontró ningún sujeto con Diabetes Mellitus tipo 1. La frecuencia de normoglicemia fue del 67,4% ($n=130$) para el sexo femenino y 55,0% ($n=93$) para el sexo masculino, mientras que la prevalencia de glicemia alterada en ayuno fue del 23,3% para las mujeres y 29,0% para hombres. Por otra parte, las características clínicas y parámetros de laboratorio evaluados según la presencia o no de DM2 se muestran en la **Tabla 2**, presentándose diferencias estadísticamente significativas entre individuos normoglicémicos y DM2 al compararse la edad, HOMA2-IR, IMC, circunferencia abdominal, TAG, VLDL-C y PAS.

En la **Tabla 3** se muestra la distribución de la prevalencia de DM2 según las variables, sociodemográficas y meta-

bólicas, donde se observó una tendencia de aumento en la prevalencia de DM2 a medida que aumentan los grupos etarios, desde los individuos más jóvenes (<30 años) con 3,3% de DM2 hasta un 22,1% en el grupo etario de 50 años o más; con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=30,918$; $p<0,0001$). Asimismo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la DM2 y el antecedente familiar de DM2, categorías de IMC, síndrome metabólico, insulinoresistencia y obesidad abdominal.

Factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2

En el modelo de regresión logística ajustado por sexo, grupos etarios, grupos étnicos, estrato socioeconómico, estatus educativo, IMC, antecedente familiar de Diabetes Mellitus tipo 2, HOMA2-IR, cuartiles de circunferencia abdominal, consumo de alcohol, patrones de actividad física, actividad física de ocio, consumo diario de calorías (Kcal/día), carbohidratos (gr/día), grasas (gr/día) y proteínas (gr/día). Se observó que la edad, IMC antecedente familiar de DM2 y HOMA2-IR son los factores de riesgo de mayor influencia para DM2 en nuestra población, **Tabla 4**. A medida que se incrementó la edad el riesgo para DM2 también aumenta progresivamente siendo estadísticamente significativo en el grupo de 50 años o más (OR: 7,79; IC95%: 1,54-39,24; $p=0,01$). Según el IMC se evidenció la obesidad presentó un riesgo significativo para DM2 (OR: 2,98; IC95%: 1,08-12,35; $p=0,03$). El cuartil 4 de circunferencia abdominal presentó un riesgo significativo para DM2 comparado al cuartil 1 (OR: 1,98; IC95%: 1,01-8,96; $p=0,04$). Por su parte los individuos con antecedente familiar de DM2 presentaron un riesgo significativo para DM2 de 2,18 veces más riesgo con respecto a los individuos que no presentaron el antecedente

familiar de DM2. La presencia de insulinoresistencia estimada por HOMA2-IR demostró un aumento del riesgo para DM2 2,45 veces (IC95%: 1,06-6,93; $p=0,04$).

Tabla 1. Características generales de la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupos Etarios (años)						
<20	8	4,1	6	3,6	14	3,9
20-29	34	17,6	44	26,0	78	21,5
30-39	33	17,1	39	23,1	72	19,9
40-49	38	19,7	29	17,2	67	18,5
50-59	40	20,7	26	15,4	66	18,2
60-69	26	13,5	20	11,7	46	12,7
70 o más	14	7,3	5	3,0	19	5,3
Grupos Étnicos						
Mezclado	145	75,1	140	82,8	285	78,7
Blanco Hispánico	45	23,3	28	16,6	73	20,2
Afro-Venezolano	3	1,6	1	0,6	4	1,1
Estrato Socioeconómico						
Estrato I: Clase alta	7	3,6	7	4,1	14	3,9
Estrato II: Clase Media-Alta	70	36,3	64	37,9	134	37,0
Estrato III: Clase Media	80	41,5	62	36,7	142	39,2
Estrato IV: Clase Obrera	34	17,6	34	20,1	68	18,8
Estrato V: Pobreza Extrema	2	1,0	2	1,2	4	1,1
IMC (OMS)						
Bajo Peso	4	2,1	0	0	4	1,1
Normopeso	72	37,3	40	23,7	112	30,9
Sobrepeso	69	35,8	78	46,2	147	40,6
Obesidad 1	26	13,5	43	25,4	69	19,2
Obesidad 2	13	6,7	6	3,6	19	5,2
Obesidad 3	9	4,7	2	1,2	11	3,0
Síndrome Metabólico*						
No	93	48,2	83	49,1	176	48,6
Si	100	51,8	86	50,9	186	51,4
Total	193	100,0	169	100,0	362	100,0

IMC: Índice de Masa Corporal; IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad física;

**Síndrome Metabólico definido por el consenso de IDF/NHLBI/AHA-2009.

Figura 1. Diagrama de selección de individuos Sanos y enfermos para la construcción de Curvas COR para la determinación de el punto de corte de Insulina en la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

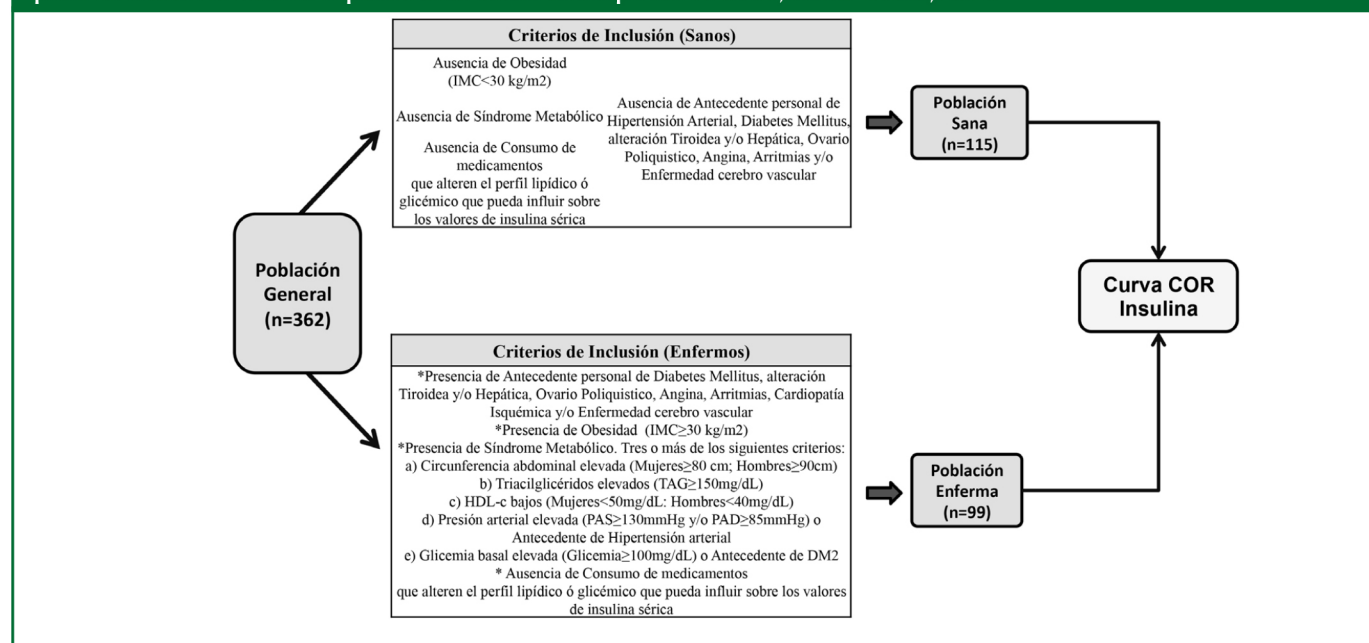


Tabla 2. Características generales de las variables bioquímicas y antropométricas de la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Femenino			Masculino			Total			
	p25	Mediana	p75	p25	Mediana	p75	p25	Mediana	p75	
Edad (años)	31,00	46,00	58,00	28,00	39,00	52,00	29,00	42,00	55,00	0,008
IMC (Kg/m ²)	23,56	26,76	29,91	25,21	27,72	30,70	24,35	27,15	30,46	0,019
Circunferencia Abdominal (cm)	80,00	90,00	101,00	88,00	97,00	104,30	83,00	93,00	103,00	<0,0001
Insulina basal (μU/mL)	6,24	10,81	14,96	7,35	10,77	16,80	6,86	10,79	15,75	0,220
Glicemia (mg/dL)	88,00	94,60	104,00	90,30	97,60	106,00	89,00	96,10	105,00	0,076
Colesterol Total (mg/dL)	163,40	187,70	212,90	159,50	186,90	212,10	162,00	187,05	212,70	0,704
TAG (mg/dL)	91,30	125,00	169,00	108,60	159,90	250,00	97,40	140,20	212,90	<0,0001
HDL-C (mg/dL)	38,00	43,00	49,00	35,00	41,00	47,00	36,00	42,00	48,00	0,038
VLD-C (mg/dL)	18,26	25,00	33,80	21,72	31,98	50,00	19,48	28,04	42,58	<0,0001
LDL-C (mg/dL)	94,64	114,05	137,78	81,80	108,08	127,50	88,72	111,08	133,80	0,018
PAS (mmHg)	110,00	120,00	126,67	116,67	122,00	131,00	111,67	120,00	129,33	<0,0001
PAD (mmHg)	71,67	77,67	82,67	73,33	80,00	86,67	72,33	79,00	84,00	0,021

* Prueba U de Mann Whitney. IMC=Índice de Masa Corporal; PAS=Presión arterial Sistólica; PAD=Presión arterial diastólica.

Tabla 3. Comportamiento de la concentración de insulina basal sérica de acuerdo al grupo etario, índice de masa corporal y obesidad abdominal. Municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Insulina Basal (μU/mL)											
	Femenino			p	Masculino			p	Total			p
	p25	Mediana	p75		p25	Mediana	p75		p25	Mediana	p75	
Grupos etarios (años)				0,796 ^a				0,108 ^a				0,672 ^a
<20	9,38	11,69	17,36		4,19	5,70	9,11		6,25	9,56	14,57	
20-29	6,93	12,42	15,71		6,66	11,46	15,64		6,66	11,60	15,71	
30-39	6,24	10,62	12,90		8,75	12,53	18,34		7,69	11,22	16,75	
40-49	6,01	10,41	14,19		7,15	8,91	14,21		6,01	9,88	14,21	
50-59	5,91	10,36	15,01		8,36	11,64	18,40		6,85	11,01	15,78	
60-69	7,09	12,07	16,39		8,69	11,50	17,88		7,24	11,59	16,57	
≥70	5,65	11,30	13,40		7,35	18,30	20,80		5,65	12,25	18,72	
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)				0,019 ^a				0,030 ^a				<0,001 ^a
<25	5,82	9,48	12,75		5,71	9,49	12,98		5,71	9,48	12,80	
25-29	7,65	12,23	15,58		7,26	10,67	18,10		7,50	11,17	16,31	
≥30	6,81	12,36	18,83		8,08	13,44	18,40		7,88	12,81	18,72	
Obesidad Abdominal*				0,04 ^b				0,03 ^b				0,011 ^b
Ausente	5,08	9,76	13,04		6,21	9,79	15,52		5,90	9,79	13,93	
Presente	6,94	11,39	15,58		7,98	11,59	17,88		7,45	11,56	15,95	
Total	6.24	10.81	14.96		7.35	10.77	16.80		6.86	10.79	15.75	

a. Prueba de Kruskal Wallis. b. Prueba de U de Mann Whitney.

Obesidad abdominal determinada por circunferencia abdominal: Mujeres ≥80 cm y Hombres ≥90 cm.

ANOVA con corrección de Bonferroni:

Femenino: IMC<25 kg/m² vs. IMC ≥30kg/m² (p=0,012).

Masculino: IMC<25 kg/m² vs. IMC ≥30kg/m² (p=0,013).

Total: IMC<25 kg/m² vs. IMC: 25-29kg/m² (p=0,002); IMC<25 kg/m² vs. IMC ≥30kg/m² (p<0,001).

Tabla 4. Distribución de percentiles de Insulina Basal en la población de referencia del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Insulina (μU/mL)					
	p05	p25	p50	p75	p95	p*
Femenino	2,88	6,18	8,86	12,17	14,57	0,053
Masculino	3,35	5,90	9,79	12,96	18,62	
Total	2,97	5,90	9,18	12,30	16,72	

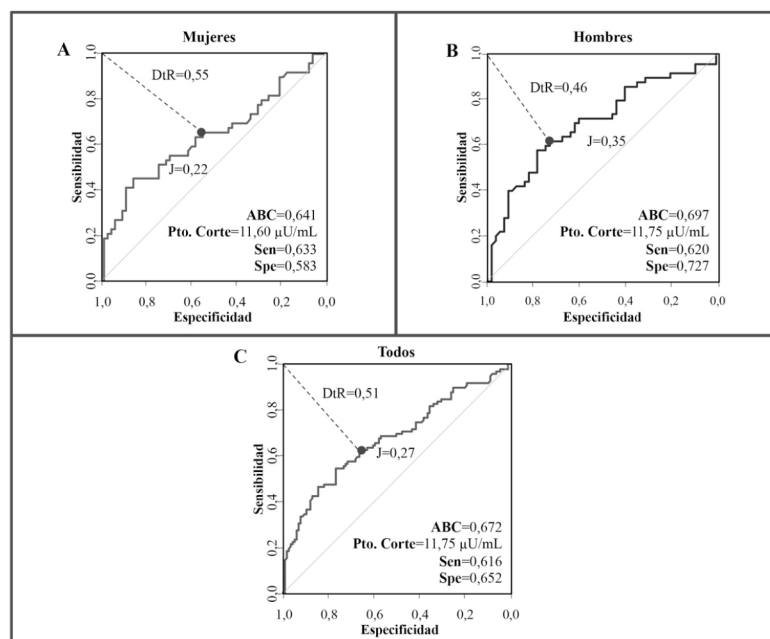
* Prueba U de Mann-Whitney, comparación de medianas entre hombres y mujeres.

Tabla 5. Puntos de corte de Insulina Basal determinados mediante Curvas COR, Sensibilidad, Especificidad, Índice de Youden, Positive Likelihood y Distance to ROC, en la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

Sexo	Punto de corte (Insulina basal)	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de Youden	Distance to ROC	LR+
Mujeres	11,60 μU/mL	0,641	63,3	58,3	0,22	0,55	1,51
Hombres	11,75 μU/mL	0,697	62,0	72,7	0,35	0,46	2,27
Total	11,75 μU/mL	0,672	61,6	65,2	0,27	0,51	1,77

ABC: Área bajo la curva.

Figura 2. Curvas COR construidas para determinar el punto de corte de Insulina Basal entre individuos Sanos y enfermos.



Discusión

La OMS ha realizado proyecciones acerca de la prevalencia de DM2 y considera a Latinoamérica y El Caribe como una región donde el aumento del número de individuos diabéticos para el año 2025 será de 150%^{26,27}. Según lo anteriormente expuesto, nuestro país no escaparía de estas estimaciones, lo significaría un aumento considerable del número de diabéticos, lo cual demandaría atención médica y aparición de las complicaciones crónicas que suelen acompañar a estos pacientes en los países subdesarrollados como el nuestro, así como las implicaciones financieras y altos costos estimados en cuanto a la detección y manejo de la DM2 (28).

En el presente estudio se obtuvo una prevalencia de DM2 del 12,4% en individuos adultos del municipio San Cristóbal-Estado Táchira (9,3% para las mujeres vs. 16,0% para los hombres). Las comparaciones de nuestros resultados con respecto a la prevalencia de DM2 en otras regiones de nuestro país pueden hacerse con el estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America), el cual encontró en Barquisimeto una prevalencia de diabetes, en personas de 25-64 años, de 5,6% en hombres y de 6,3% en mujeres¹³. Por lo que una mayor prevalencia fue observada en nuestra localidad, hecho que justifica la evaluación del comportamiento de la DM2 en cada región de nuestra nación, puesto que las diferencias inter-regionales en cuanto aspectos socioeconómicos, demográficos y culturales pueden influir en la variación de las prevalencias de DM2^{29,30}.

Asimismo, Infante y col. con el propósito de estimar la prevalencia de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en la población urbana del Estado Lara (Venezuela) para el año 2008, fueron evaluadas 1264 personas, obteniéndose una prevalencia para DM2 de 5,9%³¹. Ruiz y col.³² realizaron un estudio en 100 individuos adultos de una comunidad de la ciudad de Valencia (Venezuela), donde determinaron que un 13% de los sujetos presentaron DM2 sin diferencias entre el sexo. Y finalmente en la ciudad de Maracaibo, Bermúdez y col.¹⁴ llevaron a cabo un estudio en 2230 individuos con una metodología similar al de nuestro estudio, quienes reportaron una prevalencia de DM2 del 8,4% (5,8% para DM2 conocida y 2,6% para nuevos diagnósticos de DM2), valores que son inferiores a los nuestros.

Grandes ciudades de Latinoamérica han sido evaluadas para determinar la prevalencia de DM2, cuyas cifras reportadas son considerablemente bajas respecto a la nuestra. En Rio de Janeiro, Oliveira y col.³³ reportan una prevalencia de 7,1% (8,7 en mujeres vs. 5,2% en hombres). Por su parte, García y col.³⁴ en Lima, Perú hallaron una prevalencia de 7,04% para DM2. En Colombia la prevalencia de DM2 oscila entre 4 y 8%, en función del rango de edad de la población estudiada³⁵. En México, un estudio realizado por Villalpando y col.¹ reporta que la prevalencia de DM2 diagnosticada previamente fue de 7,34%, mientras que el hallazgo de nuevos casos alcanza la cifra de 7,07%. La prevalencia acumulada de ambas

categorías fue 14,42% y la relación de nuevos diagnósticos/diagnósticos previos fue de 1,03:1,0; lo que significa que por cada diabético conocido existe otro diabético que no se diagnostica.

Por su parte, la edad es considerada un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de DM2³⁶ y son numerosos los estudios que afirman que la prevalencia de DM2 aumenta progresivamente conforme avanza la edad^{37,38}, siendo esto concordante con nuestros hallazgos. Szoke y col.³⁹ postulan que la secreción de insulina disminuye a una tasa aproximada de 0,7% al año, este deterioro en la función de la célula beta pancreática es aún más acelerado en individuos con intolerancia a la glucosa³⁹. En nuestro estudio la mayor prevalencia de DM2 la obtuvo el grupo etario ≥ 50 años con 22,1%, seguido del grupo de 30-49 años con 9,4% y finalmente el grupo menor de 30 años con 3,3%. Sin embargo, a este último grupo etario no se le debe restar importancia, ya que los jóvenes con DM2 representan una población con mayor riesgo de desarrollar complicaciones⁴⁰, debido a la prolongada duración de la enfermedad y a la aparición de complicaciones crónicas que probablemente sea mayor en estos individuos⁴¹. Por lo tanto, un aumento de la prevalencia de DM2 de inicio temprano demandaría mayores costos de atención médica, morbilidad y mortalidad prematura^{42,43}.

La obesidad oferta una probabilidad de 2,98 veces para padecer DM2 convirtiéndose en un indicador de riesgo para el desarrollo de esta condición. Para el año 2014, la OMS reportó que el 44% de la carga mundial de diabetes es atribuible a la obesidad⁴⁴, aunque la relación entre estas entidades resulta compleja, actualmente es bien conocido que están fuertemente asociadas⁴⁵. Asimismo, se han identificado ciertas características de las personas obesas que aumentan aún más el riesgo de desarrollar esta condición, tales como la edad, el tabaquismo y la historia familiar de DM2^{46,47}. Además estos incluyen la obesidad durante la infancia y la adolescencia y aumento de peso progresivo a partir de los 18 años de edad⁴⁸. La acumulación de grasa abdominal se ha implicado como un factor de riesgo independiente para DM2 en una variedad de poblaciones y grupos étnicos de todo el mundo⁴⁹⁻⁵².

No obstante, la elevada prevalencia de individuos con glicemia alterada en ayuno no deja de ser preocupante, pues entre un 40 y 50% de los sujetos que GAA desarrollará DM2 en los siguientes 20 años⁵³. En nuestro estudio 23,3% de las mujeres y 29,0% de los hombres presentaron dicha condición, lo que representa un alto porcentaje de población en riesgo de desarrollar DM2. En el estado Mérida (Venezuela), González y col.⁵⁴ estudiaron

a 138 individuos del área rural y obtuvieron una prevalencia del 18,6% de GAA, cifras menores a las reportadas por nuestro estudio y que pudieran estar enmarcadas en las diferencias socioculturales de las diferentes regiones de Venezuela.

El modelo de HOMA2-IR resultó ser otro de los factores de riesgo de mayor relevancia para DM2. Se han propuesto al menos tres mecanismos diferentes para vincular la obesidad con la IR y predisposición a DM2: 1) aumento de la producción de adipocinas/citoquinas, TNF- α , resistina y la proteína de unión al retinol 4 (retinol binding protein 4 -RBP4-), que contribuyen a la IR, así como niveles reducidos de adiponectina⁵⁵; 2) el depósito ectópico de grasa, particularmente en hígado y músculo esquelético, y las secuelas a nivel metabólico⁵⁶; y 3) la disfunción mitocondrial, manifestada por disminución de la masa y/o función mitocondrial⁵⁷. La disfunción mitocondrial podría ser uno de los defectos subyacentes más importantes que vinculan la obesidad y DM2, tanto por disminución de la sensibilidad a la insulina, como por comprometer la función de la célula beta pancreática⁵⁸.

Finalmente, se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la DM2 y el antecedente familiar de DM2. Se ha reportado que aquellos individuos con un padre diabético tienen 40% de posibilidad de padecer la enfermedad, el riesgo aumenta a un 70% si ambos padres son diabéticos⁵⁹. Igualmente, se ha descrito que el entorno familiar y las costumbres compartidas en este núcleo son determinantes en la aparición de DM2, tanto en familiares como en cónyuges, los cuales son individuos sin relación genética⁵⁹, lo que sugiere que el ambiente familiar de estos individuos es tanto obesogénico como diabetogénico⁶⁰. Por otra parte, los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 tienen un riesgo elevado de padecer la enfermedad y otros componentes del síndrome metabólico⁶¹⁻⁶⁴, constituyendo uno de los grupos en los cuales debería implementarse intervenciones de tipo preventivo.

En conclusión, la prevalencia de DM2 en la población del municipio San Cristóbal, Estado Táchira fue de 12,4%; siendo la edad, el IMC y cuartiles de HOMA2-IR los factores de riesgo de mayor relevancia para el desarrollo de esta patología. Además es necesario el fomento de la investigación para evaluar las tendencias epidemiológicas de la DM2 en nuestro país y obtener de esta manera un panorama más claro de la prevalencia de esta entidad en Venezuela, lo cual permitirá establecer medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento adecuados a nuestra población.

Referencias

- Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Pública Mex.* 2010;52(1):19-26.
- Hussain A, Hydrie M, Claussen B, et al. Type 2 Diabetes and obesity: A review. *Journal of Diabetology* 2010; 2:1-7.
- Sartorelli DS, Franco LJ. Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutrition transition. *Cad Saude Publica* 2003;19 Suppl 1:S29-36.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010;87:4-14.
- Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5-S12.
- Atlas de la Diabetes, 6ª edición. International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas?language=es>
- Massi-Benedetti M. The cost of diabetes type II in Europe. The CODE-2 Study. *Diabetologia* 2002;45:S1-4
- Abala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. *Nutr Rev* 2001;59:170-6.
- Anuario de Mortalidad 2011, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela. 2014. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=anuarios-de-mortalidad
- Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes. Guía Clínica Práctica en Diabetes tipo 2. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10(1):1-155. Disponible en: http://www.svem.org.ve/swpanel/archivos/revistas/VOL_10-S1.pdf
- King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes 1995-2005. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
- Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. CARMELA Study Investigators. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med.* 2009; 26:864-71.
- Bermúdez V, Rojas J, Añez R, et al. Prevalence, awareness, management of hypertension and association with metabolic abnormalities: the Maracaibo city metabolic syndrome prevalence study. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2012;7(4):71-79.
- Instituto nacional de estadística. XIV censo nacional de población y vivienda. Resultados por entidad federal y municipio del estado Táchira-Venezuela. (2013). Disponible en: <http://www.ine.gov.ve/documentos/Demografia/CensodePoblacionyVivienda/pdf/tachira.pdf>
- Sierra Bravo, M. Técnicas de investigación social: teoría y ejercicios. (1991). 7ma Edición. Madrid. Paraninfo.
- Méndez-Castellano H, De Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método de Graffar modificado. *Arch Ven Pueric Pediatr.* 1986; 49:93-104.
- Jöström, M.; Ainsworth, B.; Bauman, A.; Bull, F.; Craig, C.; Sallis, J. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)—Short and Long Forms. IPAQ core group 2005.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: The Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, No. 894).
- Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports (CDROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NCHS/MANUALS/ANTHRO.PDF>
- Ortega RM, López AM, Carvajales PA, et al. Departamento de Nutrición y Bromatología de la facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Programa DIAL Programa de uso general y profesional para valoración de Dietas y cálculos de Alimentación, 2005. Disponible en: www.alceingenieria.net/nutricion.htm
- Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. "Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity". *Circulation* 2009; 120:1640-45.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(1): S14-S80.
- Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of plasma low-density lipoprotein without the use of a preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1978; 18:499-502.
- World Health Organization. Implementing National Diabetes Programmes. Report of the WHO meeting 1995 WHO/DBO/DM/95.2.
- Boyle J, Honeycutt AA, Venkat KM, et al. Projection of Diabetes Burden Through 2050. Impact of changing disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001;24:1936-1940.
- Johnson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45(1):S5-S12.
- Arleen F, Brown, Susan L. Ettner, John Piette, Morris Weinberger, Edward Gregg, Martin F. Shapiro, Andrew J. Karter, Monika Safford, Beth Waitzfelder, Patricia A. Prata, Gloria L. Beckles. Socioeconomic Position and Health among Persons with Diabetes Mellitus: A Conceptual Framework and Review of the Literature *Epidemiol Rev* (2004) 26 (1): 63-77
- Veghari G, Sedaghat M, Joshaghani H, Hoseini SA, Niknadj F, Angizeh A, et al. Association between socio-demographic factors and diabetes mellitus in the north of Iran: a population-based study. *Int J Diabetes Mellitus* 2010; 2:154-157.
- Infante E, Finizola R, Alvarado S, et al. Prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en el Estado Lara, Venezuela, en el año 2008. *Avances Cardiol* 2012;32(3):234-241.
- Ruiz N, Espinoza M, Barrios E, et al. Factores Cardiometaabólicos en una Comunidad de Valencia, Venezuela. *Rev. salud pública.* 11 (3): 383-394, 2009.
- Oliveira JE, Milech A, Franco LJ. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio De Janeiro. *Diabetes Care.* 1996;19(6):663-6.
- García F, Solís J, Calderón J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana. *Rev Soc Peru Med Interna* 2007;20(3):90-94.
- Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Diabetol.* 2010;26(2):95-100.
- Chen L, Magliano D, Zimmet P. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2001;8:228-236.
- Morley JE. Diabetes and aging: epidemiologic overview. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):395-405.
- Silverberg AB, Ligaray KP. Oral diabetic medications and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):541-9.

39. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, et al. Effect of aging on glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2008;31:539-543.
40. Mokdad AH, et al. Diabetes trends in the U.S.:1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-1283.
41. Lawrence JM. et al. Diabetes in Hispanic American youth: prevalence, incidence, demographics, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2000;32(2):S123-S132.
42. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290(14):1884-1890.
43. Daneman D. Early diabetes-related complications in adolescents: risk factors and screening. *Horm Res*. 2005; 63(2):75-85.
44. Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de Prensa 2014, Nota descriptiva N°311. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
45. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 808-813.
46. Xi-tao Xie, Qiang Liu, Jie Wu, et al. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009; 30: 784-787.
47. Lozada A, Fabian M, Fernández M, et al. Estudio metabólico de los familiares de pacientes con diabetes tipo 2. *Med Int Mex* 2011;27(1):5-10.
48. Demmer R, Zuk A, Rosenbaum M, et al. Prevalence of Diagnosed and Undiagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Among US Adolescents: Results from the Continuous NHANES, 1999-2010. *Am J Epidemiol*. 2013;178(7):1106-13.
49. Gastaldelli A. Abdominal fat: does it predict the development of type 2 diabetes? *Am J Clin Nutr* 2008;87:1118-9.
50. McGarry J. Fatty acids interactions in health and disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67 Suppl:500-504.
51. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of TNF α . *J Clin Invest* 1994;94:1453-1549.
52. González M, Sandoval A, Román S, et al. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Investigación en Salud* 2001;3(1):54-60.
53. Meigs JB, Muller DC, Natham DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:1475-1484.
54. González-Rivas JP, Nieto-Martínez R, Molina T, García RJ, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de síndrome metabólico, obesidad y alteración de la glucemia en ayunas en adultos del páramo del Estado Mérida, Venezuela (estudio VEMSOLS). *Med Interna (Caracas)* 2011; 27 (4): 262-267.
55. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010;1212:E1-E19.
56. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Ravussin E, et al. Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia* 2011; 54:869-875.
57. Bournat JC, Brown CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:446-452.
58. Eckel R, Kahn S, Ferrannini E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *Diabetes Care* 2011;34:1424-1430.
59. Palacios A, Durán M, Obregón O. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2012;10(1):34-40.
60. Khan A, Lasker SS, Chowdhury TA. Are spouses of patients with type 2 diabetes at increased risk of developing diabetes? *Diabetes Care* 2003; 26:710-712.
61. Papazafropoulou A, Sotiropoulos A, Skliros E, et al. Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders* 2009;9:12.
62. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, et al. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community based study of healthy families. *Diabet Med* 2002;19:994-999.
63. Kannel WB. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb* 2000;6:60-66.
64. González E, Pascual I, Laclaustra M, et al. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5(D):30-7.