



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

---

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

**MEDICIÓN Y COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE LA  
PARAOXONASA1 (PON1) Y SU ASOCIACIÓN CLÍNICO-NUTRIOLÓGICA  
CON INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS EN  
PACIENTES DIABÉTICOS REFERIDOS A UNIDADES HOSPITALARIAS  
ASOCIADOS CON ENFERMEDADES VASCULARES CONCOMITANTES  
DEL ESTADO DE HIDALGO**

T E S I S

Que para obtener el título de  
Licenciado en Nutrición

P R E S E N T A

González Munguía Rafael

Bajo la Dirección de:  
Dr. Gabriel Betanzos Cabrera

Pachuca, Hgo. Noviembre del 2010





El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Nutrición Molecular en el Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. Gabriel Betanzos Cabrera. Proyecto parcialmente financiado por el CONACYT (46537), PAI 2006 y AMMFEN.

## *Agradecimientos*

*Principalmente a ese gran amigo indiscutible en toda la extensión de la palabra, Jesús Cristo, que hizo posible que llegara a este momento y por nunca dejarme desfallecer a pesar de los momentos difíciles que eran obstáculos, -sin duda para ser mejor persona- además del amor de todas las personas que me permitieron conocer; eternamente agradecido.*

*Este triunfo va por mis papas, hermanas; Brenda, Adá, Emma Angelica y sobrinos; principalmente Johan, por el apoyo incondicional y que con sus alegrías y sueños, me motivaban a seguir adelante y no bajar la guardia, sin ellos simplemente nada tendría razón para luchar.*

*A mi director de tesis, Dr. Gabriel Betanzos Cabrera, que aunque se molestaba conmigo cuando las cosas se atrasaban siempre creyó en mí y por el apoyo y enseñanzas que ya están sembradas para futuras metas.*

*A una gran amiga, Diana F. Torres Gómez, que con ese carácter estricto cuando se requería y bromista para relajar en los contratiempos, inició en mí la lucha para lograr este primer paso en mi carrera, donde quiera que se encuentre, nadie podrá quitarle este mérito. Muchísimas gracias.*

*A Laura Adriana, quién puso el toque final para no bajar los brazos en el último esfuerzo, que limitó sus diversiones por apoyarme en mis momentos de estrés y así poder concluir, estoy en deuda.*

*Y finalizando a ese gran amigo cuatro patas que me acompañó a todos lados, sin alejarse cuando por circunstancias me enojaba con él y lo encerraba, LÉO mi perro crején.*

*Rafael G. M.*

## ÍNDICE

---

4. MARCO TEÓRICO .....	1
4.1 DIABETES. ....	1
4.1.1 Definición. ....	1
4.1.2 Clasificación de la diabetes.....	1
4.1.2.1 Diabetes tipo 1. ....	1
4.1.2.2 Diabetes tipo 2. ....	2
4.1.2.3 Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). ....	2
4.1.2.4 Otros tipos específicos de diabetes.....	3
4.1.3 Prevalencia de la diabetes tipo 2. ....	3
4.1.4 Prevención o retraso de la diabetes.....	5
4.2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO.....	6
4.2.1 Causas de las enfermedades del sistema circulatorio. ....	7
4.2.3 Prevalencia de las enfermedades del sistema circulatorio y su relación con la diabetes tipo 2.....	8
4.3 ATEROSCLEROSIS. ....	9
4.3.1 Definición .....	9
4.3.2 Mecanismo de generación de placa ateromatosa.....	9
4.3.3 La aterosclerosis y su relación con la diabetes tipo 2. ....	10
4.4 PARAOXONASA .....	11
4.4.1 Generalidades.....	11
4.4.2 Relación de la PON1 con la diabetes.....	12
4.4.3 Relación de la PON1 con la aterosclerosis. ....	13
5. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	14
6. JUSTIFICACIÓN .....	15
7. OBJETIVOS.....	15
7.1 Objetivo General. ....	15
7.2 Objetivos específicos. ....	16
8. HIPÓTESIS.....	16
9. METODOLOGÍA .....	16
10. TIPO DE ESTUDIO.....	17
11. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	17
12. SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	18
12.1 Criterios de inclusión.....	18
12.2 Criterios de exclusión.....	18
12.3 Criterios de eliminación.....	18
13. VARIABLES .....	18
13.1 Variable dependiente .....	18
13.2 Variables Independientes.....	18
14. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	18
15. MEDICIÓN DE INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS.....	19
16. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA PARAOXONASA EN SUERO SANGUÍNEO.....	19
17. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	20
18. RESULTADOS.....	21

18.1 Actividad Enzimática de la PON1. ....	22
18.2 Índice de Masa Corporal (IMC). ....	23
18.3 Circunferencia de Cintura. ....	24
18.4 Triglicéridos.....	25
18.5 Colesterol.....	26
18.6 Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-C).....	27
18.7 Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C). ....	28
18.8 CORRELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD DE LA PON Y HDL. ....	29
19. DISCUSIÓN.....	30
20. CONCLUSIONES.....	32
21. PERSPECTIVAS.....	32
22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
23. ANEXOS.....	37

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

---

TABLA 1. Principales causas de mortalidad general,2008 .....	4
TABLA 2. Estimado del incremento de la prevalencia en casos de diabetes a nivel mundial.....	5
TABLA 3. Metas de control de la diabetes .....	6
TABLA 4. Enfermedades vasculares concomitantes diagnosticadas en los pacientes de estudio .....	17
TABLA 5. Valores del IMC .....	19
TABLA 6. Valores medidos en la población de estudio.....	21
TABLA 7. Correlación de los valores de la actividad de la PON1.....	21
FIGURA 1. La inflamación como nexo entre la obesidad abdominal y la enfermedad cardiovascular .....	8
FIGURA 2. Patogenia de la placa aterosclerótica.....	10
FIGURA 3. Estructura MMDB para Paraoxonasa 1. ....	11
FIGURA 4. Metabolismo de las lipoproteínas. ....	13
FIGURA 5. Actividad de la PON1 en suero sanguíneo de pacientes con diabetes tipo2 y con ECV .....	24
FIGURA 6. Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> ). ....	25
FIGURA 7. Medidas de circunferencia de cintura .....	26
FIGURA 8. Niveles de triglicéridos en suero sanguíneo .....	27
FIGURA 9. Niveles de Colesterol ml/Dl en suero sanguíneo .....	28
FIGURA 10. Niveles de Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).....	29
FIGURA 11. Niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) .....	30
FIGURA 12. Correlación de la actividad enzimática de la PON1 con HDL-C ...	31

## ABREVIATURAS

DT1	Diabetes tipo 1
DT2	Diabetes tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
HDL-C	Colesterol, lipoproteínas de alta densidad
LDL-C	Colesterol, lipoproteínas de baja densidad
DX	Diagnóstico
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EVC	Evento Vascular Cerebral
PON	Paraoxonasa
PCR	Proteína C Reactiva
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
IL	Interleucina
Cys	Cisteína
Apo	Apolipoproteínas
CETP	Proteína transportadora de ésteres de colesterol
PAF-AH	Factor activador de plaquetas
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
IMC	Índice de Masa Corporal
CC	Circunferencia de cintura
ADA	American Diabetes Association
LCAT	Lecitin-acetil colesterol transferasa

## Resumen

La diabetes es una enfermedad crónica no transmisible con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su elevada incidencia, sino, sobre todo, por las complicaciones crónicas que conlleva esta enfermedad, por ejemplo, la aterosclerosis. La diabetes tipo 2 (DT2) representa entre el 85 y el 95% de todos los casos diagnosticados de diabetes general. La aterosclerosis por su parte es una enfermedad que daña los vasos sanguíneos, causada por la acumulación de placa en el revestimiento de las arterias provocando el engrosamiento o endurecimiento, a su vez potenciado por la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). En la actualidad, la DT2 y las enfermedades cardiovasculares, ocupan los primeros lugares de mortalidad en nuestro país. Por otro lado, dentro de los mecanismos antioxidantes naturales, están las paraoxonasas (PONs), inicialmente conocidas por la destoxicación de insecticidas, y cuya familia incluye por lo menos a tres miembros; PON1, PON2 Y PON3 localizadas en el cromosoma en la región 7q21.3. La PON1 sérica humana (E.C. 3.1.8.1) es una glicoproteína de 44 KDa sintetizada en hígado y localizada sobre la superficie de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En un estudio previo al presente trabajo, se midió la actividad de la PON1 (en personas sanas y con DT2), en pacientes con DT2 se encontró que la actividad fue significativamente menor en varones, por lo cual, el objetivo principal de esta investigación fue medir la actividad enzimática de la PON1 y compararla con el estudio anterior, además de determinar si la actividad de la PON1 es significativamente menor en pacientes DT2 con enfermedad vascular concomitante y saber si el género en estas condiciones es determinante. Para ello, se reclutaron 103 pacientes, se tomaron muestras sanguíneas para medir el perfil lipídico y actividad de la PON1 además de medidas antropométricas. Se encontró que la actividad de la PON1 fue significativamente menor en pacientes en hombres comparado con los sujetos sanos. No existió diferencia de significancia en todos los indicadores antropométricos y bioquímicos. En toda la población de estudio se encontró sobrepeso y dislipidemia.

Palabras clave: diabetes tipo 2, Enfermedad vascular concomitante, Paraoxonasa 1,

## **Abstract**

The diabetes is a chronic disease with high social impact, not only for its incidence but by the chronic complications implied in this disease, such as atherosclerosis. In general, type 2 diabetes (DT2) is between 85 and 95% of all diagnosed cases. Moreover, atherosclerosis is a degenerative disease that causes damage in blood vessels due to plaque formation in the arterial walls causing thickening and hardening and enhanced by low density lipoproteins oxidation. Currently, DT2 and cardiovascular diseases are leading cause of death in our country. On the other hand, within the natural antioxidant mechanisms is the Paraoxonases (PONs), they were known by insecticides detoxification and whose family includes at least three members, PON1, PON2 and PON3 located on chromosome 3 (7q21.3). Human serum PON1 (E.C. 3.1.8.1) is a glycoprotein of 44 kDa synthesized by liver and located on high density lipoproteins surface. In a previous work to present, PON1 activity was measured in patients with DT2, the activity was significantly lower in men than women so that the objective of this research was to measure the activity and to determine if the activity is significantly lower in patients with DT2 diabetes and with associated cardiovascular disease, likewise, to know if the gender is a determinant condition in these conditions. For this, 103 patients were recruited, blood samples were taken for measuring lipid profile, PON1 activity and anthropometric. We found that PON1 activity is significantly lower in men patients compared to healthy subjects. There was no significant difference in all anthropometric and biochemical indicators. In all study population was found overweight and dyslipidemia.

Key words: type 2 diabetes tipo 2, concomitant vascular disease, Paraoxonase 1,

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 DIABETES**

#### **4.1.1 Definición**

La diabetes es un grupo de enfermedades caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, resultado de defectos en la producción de insulina, acción de la insulina o ambas, provocando complicaciones serias e incluso muerte prematura.<sup>1,2</sup>

La observación de que el riesgo de complicaciones crónicas aumenta con el grado de hiperglucemia ha conducido a que los niveles de glucosa se hayan modificado en los últimos años, reduciéndose el umbral superior de glucemia en ayunas a  $\leq 126$  mg/dL, así como el de normo-glucemia, que ha pasado a ser  $\leq 110$  mg/dL.<sup>3</sup>

La diabetes es una enfermedad que lesiona varios sistemas del organismo, que desencadenan complicaciones microvasculares y macrovasculares, así como alteración en el metabolismo lipídico y proteico, esta alteración metabólica condiciona un daño progresivo e irreversible a diversos órganos y estructuras del organismo.<sup>4</sup>

También la diabetes se caracteriza por hipertrigliceridemia, presencia de metabolismo oxidativo acelerado, concentraciones disminuidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), alta prevalencia de obesidad y aterosclerosis acelerada.<sup>5-7</sup>

#### **4.1.2 Clasificación de la diabetes**

En el 2005, la diabetes se clasificó como sigue: <sup>8,9</sup>

- Diabetes tipo 1. (DT1)
- Diabetes tipo 2.(DT2)
- Diabetes mellitus Gestacional. (DMG)
- Otros tipos específicos de diabetes.

##### **4.1.2.1 Diabetes tipo 1**

Principalmente resulta de la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas o deficiencia absoluta de insulina, representa solo el 5 al 10% de las personas con diabetes, es el resultado de un proceso celular mediado por la destrucción autoinmune de las células del páncreas.

En esta forma de diabetes, la tasa de destrucción de las células  $\beta$  es muy variable, siendo rápida en algunos individuos (principalmente los lactantes y los niños) y lenta en otros (principalmente en adultos). Algunos pacientes, especialmente niños y adolescentes pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación, otros pacientes, especialmente los adultos pueden conservar las células  $\beta$  residual, función suficiente para evitar la cetoacidosis durante muchos años.<sup>10</sup>

#### **4.1.2.2 Diabetes tipo 2**

Es el resultado progresivo de defectos en la secreción de insulina o resistencia a la insulina, esta forma de diabetes, representa el 85-95% de las personas con diabetes.<sup>10</sup> Anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente la diabetes tipo 2, comprende a los individuos que presentan relativa deficiencia de insulina al menos inicialmente, y con frecuencia a lo largo de su vida.

La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes son obesos, y la obesidad en si causa cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos por los criterios de peso, pueden tener un mayor porcentaje de grasa corporal distribuido principalmente en la región abdominal. La cetoacidosis se produce espontáneamente en este tipo de diabetes, cuando se ve, por lo general se presenta en asociación con el estrés de otra enfermedad como la infección. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares.<sup>8</sup>

#### **4.1.2.3 Diabetes mellitus Gestacional (DMG)**

Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa durante el embarazo. La definición se aplica independientemente de si la modificación de insulina o solo la dieta se utiliza para el tratamiento o si la condición persiste después del embarazo. La prevalencia de DMG puede oscilar entre el 1 y el 14% de los embarazos.<sup>8</sup>

#### **4.1.2.4 Otros tipos específicos de diabetes**

Otros defectos pueden ser causa de diabetes como son: defectos genéticos en la función de las células  $\beta$ , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades en el páncreas exocrino (tal como fibrosis quística) o inducida por fármacos o sustancias químicas (cortisona, bloqueadores  $\beta$ , antidepresivos, tiacidas)<sup>8</sup>

#### **4.1.3 Prevalencia de la diabetes tipo 2**

La diabetes constituye uno de los problemas más importantes de salud pública en México, desde 1940 ya se encontraba dentro de las 20 principales causas de mortalidad, con una tasa de 4.2/100,000 habitantes. Las consecuencias de la enfermedad crecieron a partir de 1970, cuando la diabetes ocupó el 15º lugar como causa de muerte. Diez años después ocupó el 9º lugar y para 1990 alcanzó el 4º lugar como causa de mortalidad general.<sup>10</sup> A partir del año 2000, la diabetes es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres (después de la cardiopatía isquémica, enfermedad resultante muchas veces de la diabetes). En las mujeres, la tasa se incrementó 17.1% (de 51.2 a 61.8/100,000 habitantes) y en los hombres el ascenso fue de 22.2% (de 42.2 a 51/100,000 habitantes). En el 2003, la diabetes representó 12.6% de todas las muertes ocurridas en el país y la edad promedio al morir fue de 66 años.<sup>12</sup>

En la **Tabla 1**, se muestran las principales causas de muerte general en el año 2008 en el país en ambos sexos.

**TABLA 1. Principales causas de mortalidad general, 2008.**

Nacional				
Orden	Descripción	Defunciones	Tasa <sup>1/</sup>	%
	Total	538 288	504.6	100.0
1	Diabetes mellitus	75 572	70.8	14.0
2	Enfermedades isquémicas del corazón	59 579	55.8	11.1
3	Enfermedad cerebrovascular	30 212	28.3	5.6
4	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	28 422	26.6	5.3
5	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	20 565	19.3	3.8
6	Accidentes de vehículo de motor	16 882	15.8	3.1
7	Enfermedades hipertensivas	15 694	14.7	2.9
8	Infecciones respiratorias agudas bajas	15 096	14.2	2.8
9	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	14 767	13.8	2.7
10	Agresiones (homicidios)	13 900	13.0	2.6
11	Nefritis y nefrosis	12 592	11.8	2.3
12	Desnutrición calórico protéica	8 310	7.8	1.5
13	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	6 697	6.3	1.2
14	Tumor maligno del estómago	5 509	5.2	1.0
15	VIH/SIDA	5 183	4.9	1.0
16	Tumor maligno de la próstata	5 148	4.8	1.0
17	Tumor maligno del hígado	5 037	4.7	0.9
18	Tumor maligno de la mama	4 840	4.5	0.9
19	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	4 668	4.4	0.9
20	Tumor maligno del cuello del útero	4 031	3.8	0.7
	Causas mal definidas	10 514	9.9	2.0
	Las demás	175 070	164.1	32.5

<sup>1/</sup> Tasa por 100,000 habitantes

Los totales no incluyen defunciones de residentes en el extranjero

<sup>2/</sup> V02-V04 (.1, .9), V09.2-V09.3, V09.9, V12-V14 (.3-.9), V19.4-V19.6, V20-V28 (.3-.9), V29-V79 (.4-.9), V80.3-V80.5, V81.1, V82.1, V83-V86 (.0-.3), V87.0-V87.8, V89.2, V89.9, Y85.0

Las principales causas de mortalidad están basadas en la lista GBD de 165

Fuente: Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones

1979-2008 INEGI/SS

A principios del siglo XXI se destaca la importancia de la diabetes mellitus como una enfermedad crónica principal relacionada con el incremento de la obesidad y la adopción de nuevos patrones de comportamiento como los cambios en la dieta y la poca actividad física.

La relevancia directa de esta patología está definida por la magnitud de las poblaciones afectadas en todo el mundo y el incremento en el riesgo de muerte

prematura por estar asociada con otros problemas igual de importantes como la obesidad, la hipertensión y las enfermedades cerebrovasculares.<sup>13</sup>

En México esta enfermedad se presentó, igual que en la mayoría de los países en desarrollo, de forma rápida y sin remplazar a los problemas pre-transicionales como la desnutrición y las enfermedades infecto- contagiosas, lo que ha complicado todavía más la situación.<sup>14</sup>

Se estima que entre 120 y 140 millones de personas padecen diabetes en el mundo actualmente, sin embargo expertos consideran que se puede incrementar este número hasta 360 millones en el año 2025.<sup>15,16,17</sup>

Entre 1995 y 2025 se ha estimado un incremento de 35% en la prevalencia a nivel mundial (ver **Tabla 2**).

**TABLA 2.** Estimado del incremento de la prevalencia en casos de diabetes a nivel mundial

PAÍS	Num. De casos (millones)	
	1995	2025
India	19.4	57.2
China	16.4	37.6
EUA	13.9	21.9
Federación Rusa	8.9	12.2
Japón	6.3	8.5
Brasil	4.9	11.6
Indonesia	4.5	12.6
Pakistán	4.3	14.5
México	3.8	11.7
Ucrania	3.6	8.8

Fuente: Moreno. 2001.<sup>18</sup>

#### 4.1.4 Prevención o retraso de la diabetes

El desarrollo de diabetes en personas que presentan pre-diabetes no es un hecho inevitable, estudios han demostrado que personas con pre-diabetes quienes perdieron peso e incrementaron su actividad física pueden prevenir o retrasar la diabetes y controlar sus niveles de glucosa en sangre a normal.<sup>14</sup>

Los programas de prevención en personas con riesgo alto para diabetes, demostraron que la intervención en el estilo de vida reduce el desarrollo de diabetes de 58% durante un periodo de 3 años. La reducción fue uniforme, 71%, entre adultos de 60 años de edad o mayor.<sup>19</sup>

Intervenciones para prevenir o retrasar la DT2 en personas con pre-diabetes pueden ser factibles y de un efectivo presupuesto. Investigaciones han encontrado que la intervención en el estilo de vida es más efectiva en costo que medicamentos.<sup>19</sup>

En la **Tabla 3**, se muestran las metas de control metabólico para el paciente con diabetes.

**TABLA 3.** Metas de control de la diabetes.

Parámetros clínicos y bioquímicos	Metas de control para el paciente diabético
Glucemia ayuno	≤126 mg/DL
Glucemia postprandial	≤ 140mg/DI
HbA <sub>1c</sub>	< 7%
Colesterol total	<200 mg/DI
Triglicéridos	<150 mg/DI
HDL-C	> 40 mg/DI
LDL-C	<100 mg/DI
Tensión arterial	< 130/80 mmHg
Índice de masa corporal (IMC)	< 25 kg/m <sup>2</sup>

Fuentes: Cohen, N. and Shaw, J. 2007; American Diabetes Association, 2010<sup>60</sup>; Sclater, A. 2001; Kuri, P., et al. 2007.

## 4.2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

En general, existen tres tipos de enfermedades del sistema circulatorio:<sup>21</sup>

1. **Enfermedad arterial coronaria.** Como su nombre lo indica ocurre en las arterias coronarias pudiendo dar lugar a distintas situaciones clínicas.
2. **Enfermedad cerebrovascular.** Bajo el término de enfermedades cerebrovasculares se incluyen los ataques isquémicos transitorios, los infartos cerebrales de origen embólico o no embólico, la hemorragia intracraneal y la hemorragia subaracnoidea.

- 3. Enfermedad vascular periférica.** Sucede en diversos territorios vasculares, siendo la causa más frecuente la aterosclerosis con la consiguiente isquemia.

Los ataques al corazón y los eventos vasculares cerebrales suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los eventos vasculares cerebrales también pueden deberse a hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre.<sup>19</sup>

#### **4.2.1 Causas de las enfermedades del sistema circulatorio**

Las causas de las enfermedades del sistema circulatorio están bien definidas y son bien conocidas. Las causas más importantes de cardiopatía y eventos vasculares cerebrales son los llamados "factores de riesgo modificables" como: dieta incorrecta, inactividad física y consumo de tabaco.<sup>19</sup>

Los efectos de la dieta incorrecta y de la inactividad física pueden manifestarse como "factores de riesgo intermedios": aumento de la tensión arterial, de la glucosa y los lípidos en sangre, sobrepeso y obesidad.<sup>19</sup>

Los principales factores de riesgo modificables son responsables de aproximadamente un 80% de los casos de cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular.

También hay una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades crónicas, es decir, factores externos, que son un reflejo de las principales fuerzas que rigen los cambios sociales, económicos y culturales: la globalización, la urbanización y el envejecimiento de la población. Otros determinantes de las enfermedades vasculares son la pobreza y el estrés.<sup>19</sup>

### 4.2.3 Prevalencia de las enfermedades del sistema circulatorio y su relación con la diabetes tipo 2

La organización mundial de la salud estimó en 1995 que las enfermedades cardiovasculares (eventos vasculares cerebrales) representaban la causa más frecuente de mortalidad en el ámbito mundial, rebasando a la mortalidad ocasionada por enfermedades infecciosas y parasitarias. Así mismo reconoce que la epidemia de las enfermedades vasculares avanza rápidamente tanto en los países desarrollados como los que se encuentran en vías de desarrollo. En América latina y el Caribe los eventos vasculares cerebrales representan el 31% del total de las defunciones. Se estima que ocurrirán 20.7 millones de defunciones por eventos vasculares cerebrales en esta región durante los próximos diez años. En México, este grupo de enfermedades constituye un problema de salud pública, y al igual que ocurre en otros países del mundo es el resultado de esta escalada epidemiológica; las enfermedades del corazón constituyen la primera causa de muerte y anualmente ocurren cerca de 70,000 defunciones por este motivo y 26,000 por enfermedades cerebrovasculares.<sup>20</sup>

El riesgo de diabetes y Enfermedades Vasculares Concomitantes (EVC) van en conjunto (ver **Figura 1**) a través de un mismo sentido incluyendo la resistencia a la insulina o inflamación.<sup>21</sup>

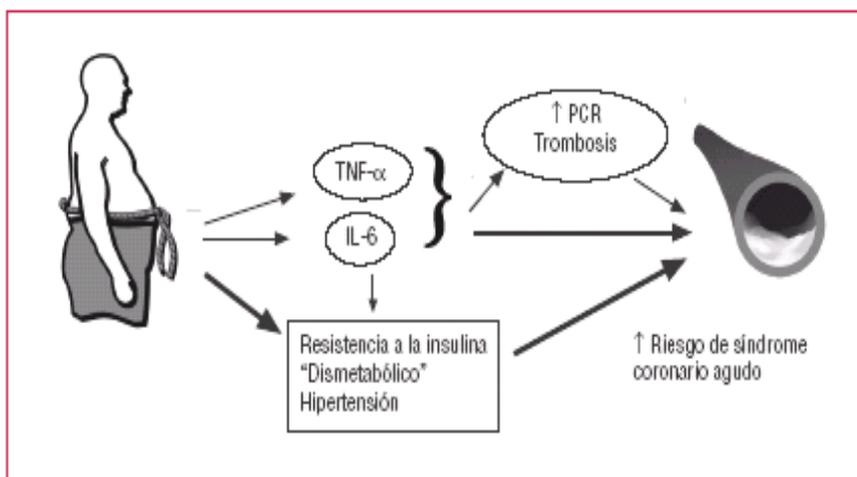


Figura 1. la inflamación como nexo entre la obesidad abdominal y la enfermedad cardiovascular (PCR=proteína C reactiva, TNF= Factor de necrosis tumoral, IL=interleucina) adaptado de després. Int J Obesidad Relation Metabolismo Disorden. 2003, 27 Suppl 3. S22-24.

Los pacientes con diabetes menores de 40 años, tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares (14%).<sup>21</sup>

La diabetes comienza como un desorden del metabolismo de la glucosa que progresivamente compromete la función de todos los sistemas y órganos.<sup>22</sup>

Tanto los eventos vasculares cerebrales como la diabetes son enfermedades multifactoriales que, por tanto, aparecen como consecuencia de una compleja combinación de alteraciones en múltiples genes y de factores ambientales, esto conduce a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), provocando la formación de placas ateroscleróticas en el sistema vascular principalmente, lo cual tiene consecuencias graves ya que esta enfermedad se considera entre las primeras causas de muerte en la edad adulta.<sup>23,24</sup>

## **4.3 ATEROSCLEROSIS**

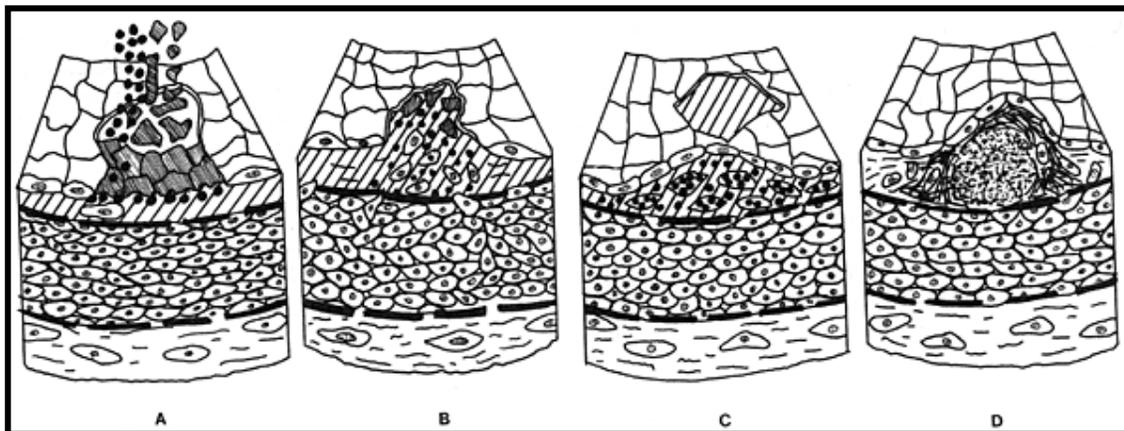
### **4.3.1 Definición**

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica inflamatoria, crónica y evitable causada por la acumulación de placa en el interior de la pared vascular (engrosamiento o endurecimiento de las arterias), sus manifestaciones clínicas dependen de la rotura de la placa. La cual está formada de depósitos de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células, calcio y fibrina, ocasionando consecuencias graves por lo que esta enfermedad se sitúa entre las primeras causas de muerte en la edad adulta.<sup>26-29</sup>

### **4.3.2 Mecanismo de generación de placa ateromatosa**

A cualquier concentración de lipoproteínas en plasma, puede encontrarse retención o depósito de partículas LDL-C en la matriz extracelular. Las células de la pared arterial secretan, por su propio metabolismo normal, diversas sustancias oxidantes que rápidamente provocan la oxidación de los lípidos atrapados en el espacio subendotelial. En una primera fase, simplemente se oxidan las LDL-C, pero cuando los monocitos son finalmente reclutados y convertidos en macrófagos se añade su gran capacidad oxidativa. Consecuentemente, el receptor de las LDL-C pierde su capacidad de reconocerlas y entran en juego otros receptores no regulados por el

contenido en colesterol de las células. El resultado es una masiva acumulación de colesterol y por tanto la formación de células espumosas (**Figura 2**).<sup>31</sup>.



**Figura 2. Formación de la placa aterosclerótica.** A: defecto endotelial, agregación de plaquetas (rayado) e insudación de lípidos (círculos negros). B: proliferación y migración de células musculares de la media. C: sobrecarga de células musculares con lípidos. D: formación de ateroma (por necrosis de estas células) y fibrosis (componente esclerótico).<sup>30</sup>

#### 4.3.3 La aterosclerosis y su relación con la diabetes tipo 2

La aterosclerosis es una enfermedad de distribución mundial y ha sido considerada como un proceso fisiopatológico que afecta a todo el organismo. Está relacionada con factores de riesgo y enfermedades de afección sistémica que producen estrés oxidativo (diabetes, hipertensión arterial, sistémica, disminución de los estrógenos en la mujer, elevación de la homocisteína, tabaquismo, hipercolesterolemia y factores protrombóticos, entre otros).<sup>25</sup>

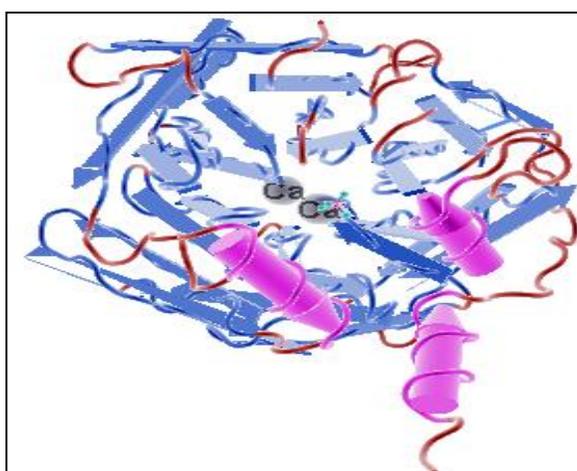
La aterosclerosis produce cardiopatía isquémica y embolia cerebral, es causa importante de morbilidad y mortalidad. La diabetes, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia y la obesidad, entre otros, son factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar aterosclerosis.<sup>29</sup>

## 4.4 PARAOXONASA

### 4.4.1 Generalidades

Se conoce como paraoxonasa (PON) a un grupo de enzimas de una familia génica que en los mamíferos tiene al menos tres miembros codificados por los genes PON1, PON2 y PON3.<sup>27</sup> La PON1 es una proteína de 354 aminoácidos con una masa molecular de 43 kDa, es una ester hidrolasa (E.C.3.1.8.1) que facilita la hidrólisis de algunos xenobioticos como compuestos organofosforados, esteres alifáticos insaturados, esteres carboxílicos, aromáticos y carbamatos. En el suero humano la PON1 está asociada exclusivamente a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). La actividad antioxidante que posee esta enzima se debe a que presenta dos sitios activos: un sitio antioxidante dependiente de Cys 283 y otro sitio dependiente de calcio. (**Figura 3**) El nombre de paraoxonasa viene de su capacidad de hidrolizar al paraoxón, un metabolito del insecticida paratión.<sup>28</sup>

La PON en un inicio fue clínicamente interesante por su capacidad de neutralizar elementos altamente tóxicos, como derivados exógenos (pesticidas y gases nerviosos). Evidencias recientes demuestran que la PON1 protege tanto la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), como a la inhibición de la oxidación de las HDL-C para conservar sus funciones antiaterogénicas en el transporte inverso del colesterol.<sup>28,33</sup>



**Figura 3. Estructura MMDB (Molecular Modeling Database) para paraoxonasa 1.** Se muestra la localización intra-molecular de la interacción con el calcio. MMDB ID: [27505](#) Nat Struct Mol Biol. 2004.

La actividad de la PON1 fue detectada por primera vez en inmunoprecipitaciones de las HDL-C después de la electroforesis del suero humano en 1961. Investigaciones subsecuentes confirmaron este descubrimiento en mamíferos.

Los estudios han demostrado que la PON1 es coadyuvante de las HDL-C mediante la disminución de la oxidación del LDL-C.<sup>33,34</sup>

El incremento en plasma de colesterol, principalmente LDL-C en sujetos con hipercolesterolemia está asociado con un aumento en la oxidación de estas lipoproteínas que representa un riesgo adicional para la enfermedad aterosclerótica.<sup>35</sup>

#### **4.4.2 Relación de la PON1 con la diabetes**

La diabetes básicamente es una falla en el metabolismo de los carbohidratos, que también afecta el metabolismo de grasas y proteínas. La diabetes se asocia a un nivel elevado de estrés oxidativo y una susceptibilidad alta a la enfermedad coronaria, así como a una disminución de la concentración de PON1 y de su actividad.<sup>33</sup> Se tiene un estimado que un 67% de los diabéticos tipo 1 tienen valores bajos en actividad de la PON, independientemente del colesterol de las HDL, en contraste al 50% encontrado en población sana.<sup>36</sup> Por su parte la diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una glucemia elevada, hipertrigliceridemia, presencia de metabolismo oxidativo acelerado, concentraciones disminuidas de colesterol de las HDL, alta prevalencia de obesidad y aterosclerosis acelerada.<sup>9,11</sup> La diabetes tipo 2 se asocia a accidentes cardiovasculares probablemente relacionados con valores bajos de colesterol de las HDL, más que con concentraciones elevadas del de las LDL.<sup>37</sup> Un dato interesante es que en estos pacientes la correlación entre la actividad de la PON y el colesterol de las HDL desaparece.<sup>38</sup> Además, los pacientes diabéticos que presentan complicaciones tales como enfermedad coronaria, retinopatía o neuropatía tienen valores menores en la actividad de la PON que los diabéticos sin complicaciones.<sup>39,40</sup> Los individuos con baja tolerancia a la glucosa o los diabéticos recién diagnosticados presentan valores normales en la actividad, aunque ya muestran un exceso de LDL oxidada.<sup>41</sup> Al parecer, la actividad de la PON disminuye a medida que progresa la diabetes y se halla especialmente baja en

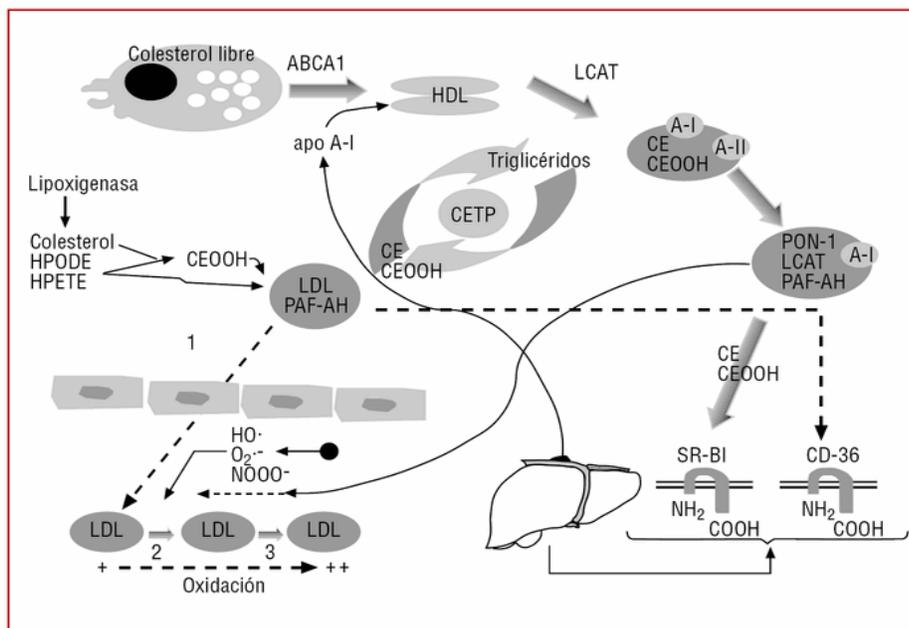
estadios avanzados de la enfermedad. En la obesidad asociada a concentraciones elevadas de leptina se observa una disminución de las actividades de la PON, arilesterasa y lactonasa de la PON1 y un incremento del estrés oxidativo, factores que podrían explicar, al menos en parte, la relación entre obesidad y aterosclerosis en los hiperleptinémicos. En pacientes diabéticos sometidos a hemodiálisis se han observado valores menores en la actividad de la PON y de colesterol de las HDL con respecto a pacientes hemodializados no diabéticos <sup>42</sup>.

#### 4.4.3 Relación de la PON1 con la aterosclerosis

De las 3 PONs, la PON1 es la más asociada con la enfermedad aterosclerótica, que ha sido considerada una enfermedad degenerativa.<sup>27,43</sup>

La paraoxonasa es una glicoproteína localizada en la fase superior de las HDL-C conteniendo solo apolipoproteínas (apo) A1 y apo J.

Las HDL-C retardan la acumulación de la peroxidación de lípidos en el colesterol LDL-C, (ver **Figura 4**) aparentemente debido a la paraoxonasa.<sup>45</sup>



La paraoxonasa sérica es una enzima dependiente de calcio de la esterasa asociada con las HDL. Tiene efectos protectores en la peroxidación de los lípidos y protege directamente de la modificación oxidativa.<sup>47,48</sup>

La actividad de la paraoxonasa en el suero se encontró ser bimodalmente distribuido, ambos en un grupo control y en un grupo de pacientes que ha sufrido infarto al miocardio. La actividad en el grupo de infarto al miocardio fue significativamente más baja que en el grupo control. La actividad de la paraoxonasa disminuyó en el suero que podía provenir de indicadores de susceptibilidad al desarrollo de enfermedad coronaria.<sup>48</sup>

## **5. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Actualmente la DT2 se considera una pandemia con tendencia ascendente que inicia con daños en la microcirculación y posteriormente a daños macrovasculares, siendo un problema importante de salud pública en México. Las enfermedades vasculares concomitantes no sólo se presentan con mayor frecuencia en la población con diabetes, sino que la edad de aparición es mucho más temprana, su evolución es más rápida y cursa con mayor severidad que en los no diabéticos.<sup>24,49</sup>

Por su parte, se ha reportado que la presencia de la diabetes ocasiona una disminución de los niveles de PON1 en sangre, por lo que se piensa que puede ser un factor de riesgo más en el desarrollo de una enfermedad vascular concomitante, ya que se ha reportado que la PON1 tiene propiedades cardio-protectoras. No obstante, las investigaciones a cerca de la PON1 no se han estudiado en pacientes con DT2 y en pacientes con enfermedades vasculares de manera conjunta, los pocos estudios realizados en pacientes con diabetes y con enfermedad vascular concomitante han sido de forma independiente.<sup>50,51</sup> Por lo que se piensa que la PON1 en pacientes con diabetes asociado a una enfermedad vascular concomitante, tiene aún más una baja actividad de PON1.

## **6. JUSTIFICACIÓN**

En 1991 Mackness y colaboradores describieron que esta enzima *in vitro* podría prevenir el acumulo de lipoperóxidos en la LDL-C, estos autores sugirieron que la función fisiológica de la PON1 podría ser, la de proteger contra la inducción de respuestas inflamatorias en la pared de la arteria<sup>27</sup>, estos hallazgos, pueden ser de gran relevancia, ya que de ser así, diversos estudios pueden enfocarse para ver la manera de cómo inducir o potenciar la actividad de la PON1.

En un estudio previo al presente, se encontró que pacientes con DT2 mostraron significativamente baja actividad de la PON comparada con el grupo control (pacientes sin la enfermedad), es importante mencionar que la baja actividad se encontró en hombres, mientras que en mujeres aparentemente la actividad no se modificó.<sup>56</sup>

Estos resultados dieron pauta a estudiar la actividad pero no sólo en pacientes con DT” sino, que además tuvieran asociada una enfermedad vascular concomitante, el estudiar como influye estos padecimientos sobre la actividad de la PON1 aportará datos clínicos para conocer más específicamente el papel que pudiera jugar en la patogénesis de estos padecimientos. Además, la evaluación de indicadores bioquímicos y antropométricos y su relación con la actividad de la PON1, puede también dar la posibilidad de identificar factores de riesgo que a su vez, contribuirán en el control de los enfermos y el retraso de los efectos en este tipo de padecimientos.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo General**

Medir la actividad enzimática de la paraoxonasa1 (PON1) y establecer relación con indicadores antropométricos y bioquímicos en pacientes con DT2 y con EVC, así como, comparar los resultados con pacientes DT2 y grupo control.

## 7.2 Objetivos específicos

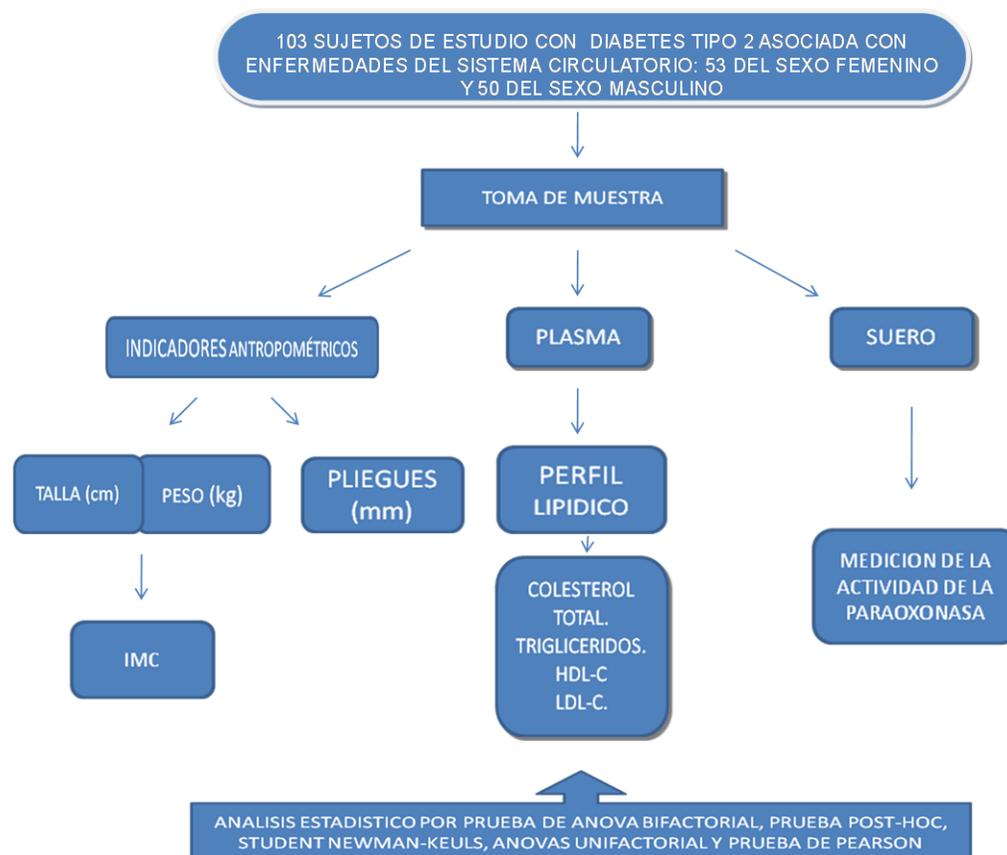
1. Medir la actividad de la PON1 en pacientes DT2 con EVC.
2. Determinar asociaciones entre la actividad enzimática de la PON1, con el perfil lipídico e indicadores antropométricos en pacientes con DT2 y EVC.
3. Comparar los valores de actividad de la PON1 en pacientes DT2 con los pacientes DT2 y EVC.

## 8. HIPÓTESIS

La actividad de la PON1 en pacientes diabéticos con EVC es menor, comparado con pacientes DT2 y pacientes control.

## 9. METODOLOGÍA

El diseño experimental del siguiente trabajo se encuentra resumido en el esquema siguiente, cabe mencionar que ha sido comparado con una investigación previa en la que se estudiaron pacientes DT2 y sanos.



## 11. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo observacional-transversal.

## 12. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trabajo con un grupo de 103 pacientes pareados en edad y sexo con DT2 más alguna enfermedad del sistema circulatorio, previamente diagnosticada:

<b>TABLA 4. Enfermedades vasculares concomitantes en los pacientes de estudio</b>			
	<b>Total</b>	<b>H</b>	<b>M</b>
Trombosis venosa profunda	6	3	3
Evento Vascular Cerebral (EVC)	12	8	4
Hipertensión arterial	51	16	35
Infarto Agudo del Miocardio	11	9	2
Insuficiencia Venosa	17	8	9
Cardiopatía mixta, contusión miocárdica	3	3	0
taquicardia supraventricular paroxística	1	1	0
angina inestable	2	2	0

Los pacientes se seleccionaron de diferentes hospitales de la ciudad de Pachuca, Hgo. (Hospital General Pachuca, Hospital General ISSSTE, Hospital Beneficencia Española). Todas las personas que aceptaron participar en esta investigación, firmaron una carta de consentimiento informado (**ver anexo 1**). También se aplicó un cuestionario, (historia clínica) (**ver anexo 2**) el cual consiste en una serie de preguntas acerca de datos personales, estilo de vida, antecedentes familiares, frecuencia de consumo de alimentos (mediante recordatorio de 24hrs) para conocer sus gustos y costumbres alimentarias.

A cada individuo se le tomaron 10 mL de sangre venosa periférica, los cuales fueron distribuidos en dos tubos de ensayo uno con anticoagulante y el otro sin anticoagulante. Posteriormente fueron centrifugados a 2000 rpm por 3 min. Para obtener plasma y suero respectivamente. El plasma se guardó a 40° C mientras que el suero a -20°C. Del plasma se midió el perfil lipídico y del suero la actividad enzimática de la paraoxonasa.

## **13. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Los sujetos contemplados reunieron los siguientes criterios de selección:

### **13.1 Criterios de inclusión**

- Personas hombres y/o mujeres con DT2 de 25 a 55 años, con alguna complicación vascular concomitante diagnosticada (IAM anteroseptal, Contusión miocárdica, Angina inestable, crisis convulsivas, Enf. Multinfarto, enfermedad vascular cerebral(EVC) hemorrágico)

### **13.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con DT2 y con complicaciones diferentes a las vasculares.

### **13.3 Criterios de eliminación**

- Personas con diabetes mellitus tipo 1.
- Personas que se negaron a participar o fallecieron en el proceso.

## **14. VARIABLES**

### **14.1 Variable dependiente**

- Actividad de la PON 1
- Indicadores bioquímicos
- Indicadores antropométricos

### **14.2 Variables Independientes**

- Diabéticos con enfermedades vasculares concomitantes.

## **16. DETERMINACION DE PARAMETROS BIOQUIMICOS**

La concentración de triglicéridos, colesterol LDL-C y HDL-C se determinó mediante pruebas de ensayo enzimático–colorimétricas empleando reactivos de diagnóstico Spinreact®, realizadas por un laboratorio certificado.

## 17. MEDICION DE INDICADORES ANTROPOMETRICOS

Para realizar la medición se aplicó el historial clínico (Ver Anexo 2) ya antes mencionado donde se tomaron las medidas antropométricas adecuadas como son: peso, talla, pliegues circunferencia, etc. Con el peso y la talla se midió el Índice de masa Corporal (IMC) de cada uno de las personas esto con la finalidad de determinar el grado de obesidad de los pacientes seleccionados (ver **TABLA 5**). Por otra parte con la medición de pliegues se determinó el % de grasa corporal; todas las mediciones en conjunto permitieron establecer la correlación que existe o no con la actividad enzimática de la PON1 y con el perfil de lípidos.

**TABLA 5.** Valores del IMC.

Valores de la FAO
Un IMC menor de 18 -> peso por debajo
Un IMC de 18 a 24,9 -> valor normal, peso en relación normal con la altura.
Un IMC de 25 a 29,9 -> sobrepeso, exceso de peso en relación a la altura.
Un IMC de 30 a 34,9 -> Obesidad de 2º grado.
Un IMC de 35 a 39,9 -> Obesidad de 3º grado. (premorbida)
Un IMC superior a 40 -> Obesidad de 4º grado (mórbida)

Fuente de datos <http://www.fao.org>. 2010<sup>53</sup>

## 18. MEDICION DE LA ACTIVIDAD DE LA PARAOXONASA EN SUERO SANGUINEO

La medición de la actividad de la PON se hizo mediante un método semi-automatizado recientemente reportado (Charlot-Menys et al., 2006), el cual emplea un sistema de medición en microplaca de 96 pozos y un lector de micro-placas (Bio-Tek Junior). La programación de los parámetros dentro del lector fueron los siguientes: Modo cinético, filtro de 405 nm, tiempo lag 0.42 m, intervalo de tiempo 0.5 m, tiempo total de medición 3 min. La temperatura de medición de la actividad fue a temperatura entre 24.5-25.5 °C.

Básicamente, el método consiste en adicionar 10 uL del suero problema en una columna de la microplaca (8 pozos), se agregan 0.2 mL del substrato de paraoxón (3.3 mM), el cual debe prepararse en el momento de su uso, este consiste en

agregar paraoxón a un regulador conteniendo 2 mM de  $\text{CaCl}_2$  y 100 mM de Tris pH= 8.0. Cabe mencionar que el pH es muy importante, debido a que otras actividades hidrolíticas del paraoxón pueden ocurrir a pH mayores de 8.5 Como muestras blanco, se agregan 0.2 mL del substrato de paraoxón en otra columna de pozos. Una vez preparadas las mezclas, la microplaca es colocada en el lector Bio-Tek y la medición se efectúa. Los valores de absorbencia a 405 nm fueron registrados y procesados (incluyendo el factor de corrección de paso de luz) por el mismo lector para tener valores expresados en  $\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

## **19. ANALISIS ESTADISTICOS**

Los datos obtenidos en el presente estudio se analizaron mediante la prueba de ANOVA bifactorial con el género como primer factor y la condición de salud (sano, diabetico) como segundo factor. Cuando el análisis encontró diferencias significativas se utilizó la prueba post hoc Student- Newman-Keuls para comparaciones individuales. Adicionalmente se realizaron ANOVA's unifactoriales para establecer diferencias entre los parámetros evaluados en hombres y mujeres de la muestra. Cuando fue necesario se corrieron análisis de correlación con la prueba de Pearson.

En todos los casos se consideró una  $p < 0.05$  como criterio para establecer diferencias significativas.

## 19. RESULTADOS

Las siguientes tablas muestran los resultados de las mediciones obtenidas de los pacientes empleados en este estudio:

En la **Tabla 6** se muestran los resultados de correlación de la actividad de la PON1 con indicadores bioquímicos y antropométricos de los pacientes empleados en esta investigación.

**TABLA 6.** Valores medidos en la población de estudio

VARIABLES	MUJERES	HOMBRES
PON1	250.73±121.77	176.29±113.14
IMC	29.73±4.22	27.16±3.71
COLESTEROL	174.1±47.55	182.1±46.23
TRIGLICÉRIDOS	169.1±78.93	169.1±72.47
HDL-C	36.6±19.30	29.2±9.56
LDL-C	102.9±44.85	120.1±35.98
CC	92.65±10.15	99.16±10.05

**TABLA 7.** Correlación de los valores de actividad de la PON1 con los indicadores antropométricos y bioquímicos mediante la prueba de correlación de Pearson.

	Colesterol Total	Triglicéridos	HDL-C mg/dl	LDL-C (mg/dl)	C.C.
Act PON1	0.491	0.155	0.017	0.745	0.604

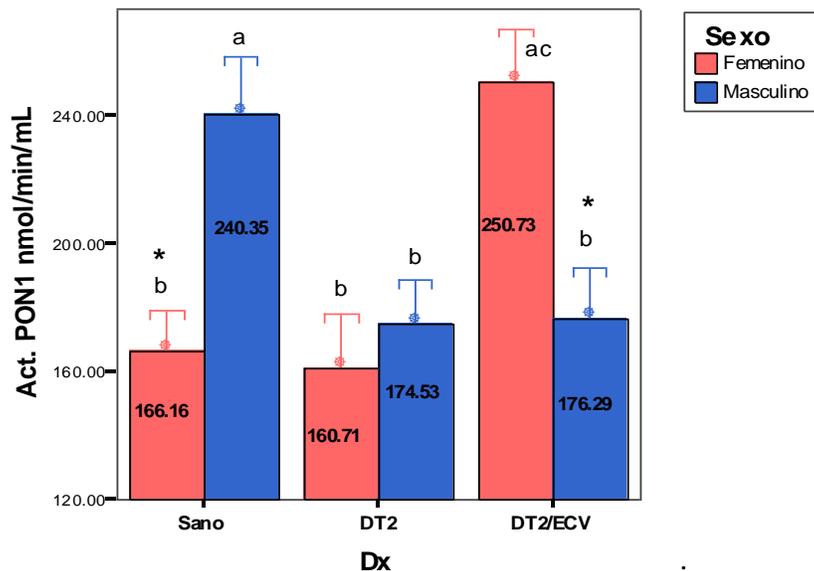
\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En las siguientes figuras están graficados los resultados obtenidos del presente estudio y los obtenidos por Téllez (sanos y DT2) 2009, a fin de poder compararlos. Así mismo, estos resultados son comparados con los valores de referencia reportados por la ADA 2010 para su discusión.

### 19.1 Actividad Enzimática de la PON1

En la Figura 5, se muestran los niveles de actividad de la PON1 en suero sanguíneo de los sujetos de estudio. Se observa que la PON1 es significativamente más baja en hombres ya sea con DT2  $P=0.012$  y en DT2 con ECV  $P=0.013$  comparado con el grupo control a un nivel de significancia de  $P<0.05$ . Para el caso de las mujeres, se observa que la actividad es similar en el grupo DT2 comparada con el control, sin embargo, el grupo de mujeres con ECV tuvo la mayor actividad significativamente  $P=0.000$ ;  $P<0.05$  de todos los grupos.

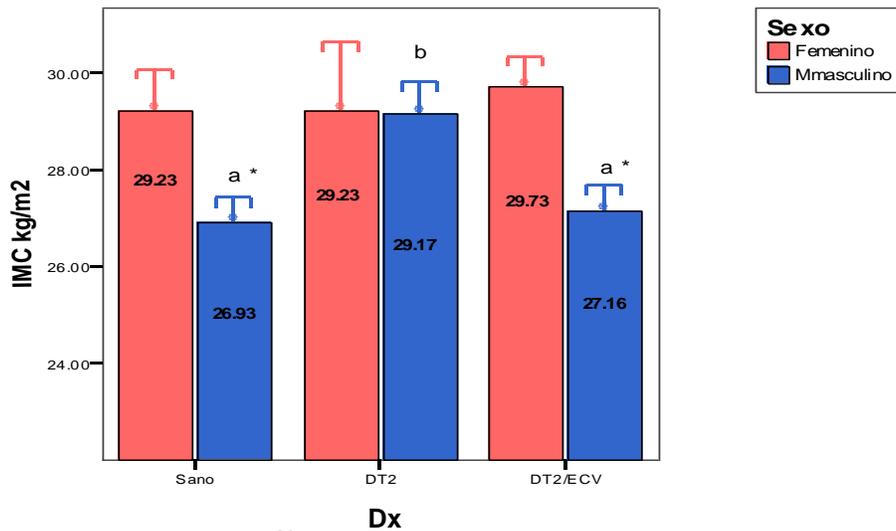


- Los intervalos muestran la media  $\pm$  1.0 errores típicos
- Las barras muestran Medias
- A,b,c= barras con exponente distinto muestran diferencias significativas por sexo entre grupos al nivel  $P<0.05$
- \*significancia entre sexos de un grupo;  $P<0.05$

**Figura 5. Actividad de la PON1 en suero sanguíneo de pacientes con diabetes tipo2 y con ECV.** Se observa que en los grupos DT2 y DT2/ECV la actividad de la PON1 es significativamente baja con respecto al grupo control ( $P=0.012$  y  $P=0.13$ ) respectivamente.

## 19.2 Índice de Masa Corporal (IMC)

La Figura 6 muestra los valores de IMC de los grupos de estudio, que de acuerdo a la clasificación de la ADA con respecto al IMC todos los grupos estudiados presentan sobrepeso  $IMC >24.9 \text{ kg/m}^2$  y  $<29.9 \text{ kg/m}^2$ . Fue el sexo masculino en el grupo control y DT2/EVC quienes presentaron significativamente niveles de IMC menores a los demás grupos ubicándose en el rango de sobrepeso, aunque muy cercano al límite normal, contrario a las mujeres quienes presentaron niveles de IMC en sobrepeso pero muy cercano al límite de obesidad.

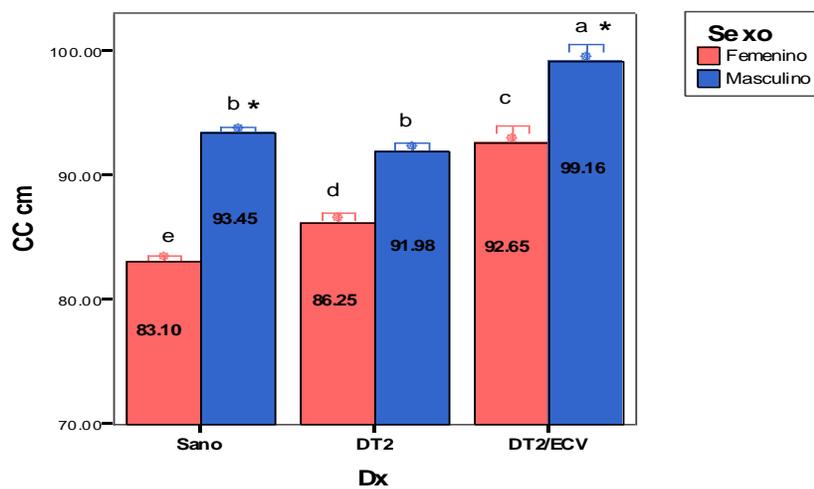


- Las barras muestran Medias
- Los intervalos muestran la media  $\pm$  1.0 errores típicos
- Existe diferencia significativa entre los sexos del mismo grupo  $P < 0.05$
- A,b,c = letras distintas muestran diferencias significativas entre grupos;  $P < 0.05$

**Figura 6. Índice de Masa Corporal ( $\text{kg/m}^2$ ).** Los hombres del grupo control y DT2/EVC presentaron los niveles de IMC significativamente más bajos ( $P=0.014$ ) comparados con el resto.

### 19.3 Circunferencia de Cintura (CC)

La Figura 7 muestra los valores de CC de los grupos de estudio. De acuerdo a la ADA, medidas por arriba de 88cm en mujeres y 102cm en hombres expresan obesidad abdominal. Los hombres en el grupo de DT2/EVC mostraron las medidas más elevadas significativamente ( $P=0.00$ ) comparadas con el resto de los grupos. En mujeres del grupo DT2/EVC se presentaron medidas significativamente ( $P=0.00$ ) más altas que las del grupo control y DT2.

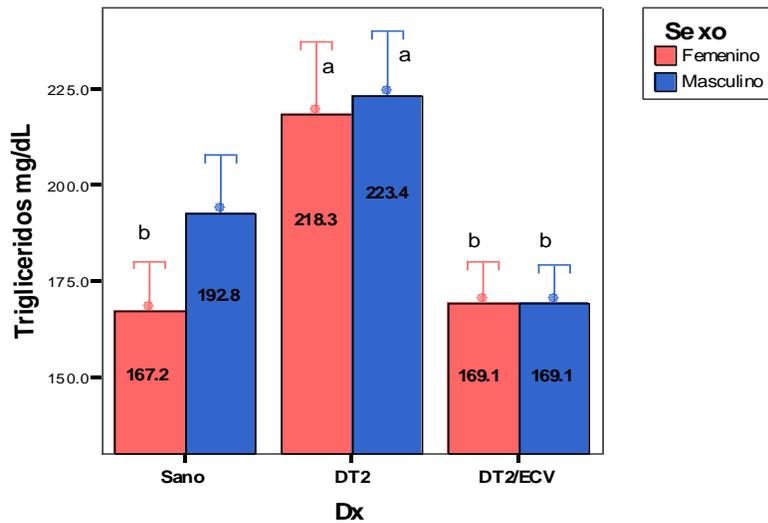


- Los intervalos muestran la media +/- 1.0 errores típicos
- Las barras muestran Medias
- A,b,c = las barras con exponente distinto por sexo muestran significancia al nivel;  $P<0.05$
- \*diferencia significativa entre sexos del mismo grupo  $P<0.05$

**Figura 7. Medidas de circunferencias de cintura en los sujetos de estudio.** Puede observarse que en todos los grupos de estudio las medidas de CC están por arriba de lo normal. El grupo de DT2 con EVC donde significativamente  $P=.000$ ; En los hombres las medidas de CC fueron más elevadas. En el caso del mujeres fue el grupo de DT2/EVC quien presento significativamente  $P=.000$ , las medidas más elevadas comparadas con el grupo control y DT2.

## 19.4 Triglicéridos

En la Figura 8 se muestran los niveles de triglicéridos de los sujetos de estudio. Los parámetros de la ADA para triglicéridos son en personas sanas <200 mg/dL y para pacientes diabéticos <150 mg/dL. Por lo que en esta grafica el grupo DT2, tanto hombres como mujeres presentaron los niveles significativamente ( $P=0.023$ ) más elevados comparados con el grupo control y el grupo DT2/EVC, y aunque este último grupo tuvo niveles por arriba de lo normal, no encontró significancia comparado con el grupo control.



-Los intervalos muestran la media  $\pm$  1.0 errores típicos

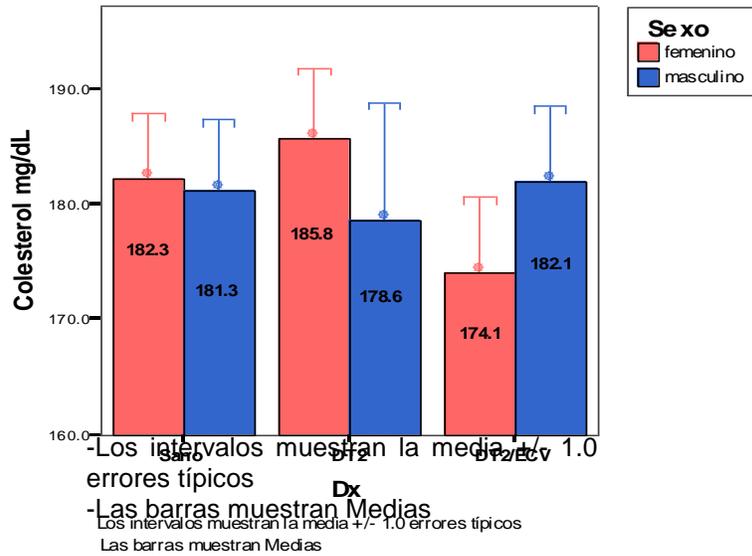
-Las barras muestran Medias

-A,b = las barras con exponentes distintos muestran significancia al nivel;  $P < 0.05$

**Figura 8. Niveles de triglicéridos en suero sanguíneo.** Se puede ver que el grupo control presentó niveles normales por debajo de los parámetros, en el grupo de DT2 y DT2 con EVC, los niveles fueron por arriba de lo normal, el grupo de DT2 donde, tanto pacientes hombres como mujeres tuvieron los niveles más elevados significativamente  $P=0.023$ ;  $P < 0.05$ .

### 19.5 Colesterol

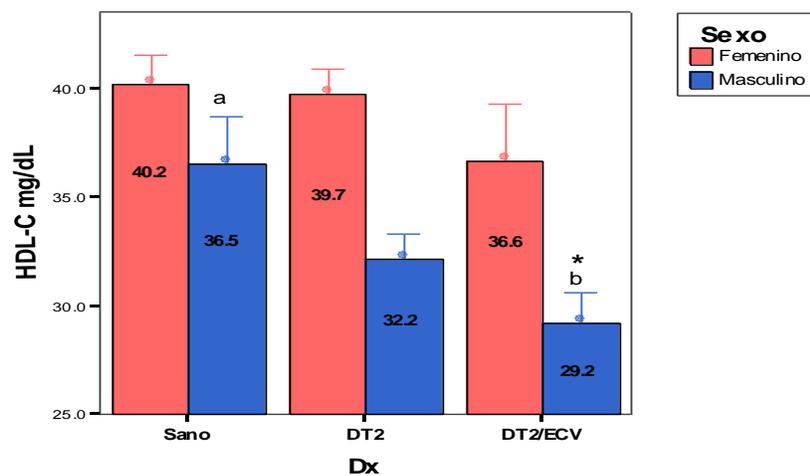
En la Figura 9 se presentan los niveles de colesterol en suero sanguíneo de los sujetos de estudio. De acuerdo a los niveles emitidos por la ADA 2009, son: en personas sanas y pacientes diabéticos <200 mg/dL en la gráfica todos los grupos mostraron niveles dentro del rango normal, sin encontrar significancia entre los grupos y el género.



**Figura 9. Niveles de colesterol mg/dL en suero sanguíneo.** Todos los grupos de estudio tanto los hombres como las mujeres presentaron niveles dentro del rango normal (<200 mg/dL). No existió significancia entre estos grupos.

### 19.6 Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)

La Figura 10 muestra los resultados de los niveles de HDL-C de los sujetos de estudio, de acuerdo a los valores de la ADA en personas sanas los niveles de HDL-C son: en mujeres >50 mg/dl y en hombres >40 mg/dl, en pacientes diabéticos son: mujeres >35 mg/dl hombres >40 mg/dl. En el grupo control, tanto hombres como mujeres presentaron niveles bajos de HDL-C, en los grupos DT2 y DT2/EVC las mujeres presentaron niveles dentro del rango normal, fueron los hombres quienes presentaron los niveles más bajos de estas partículas comparado con las mujeres. Dentro del grupo DT2/EVC los hombres mostraron significativamente ( $P=0.005$ ) niveles bajos comparado con el grupo control.

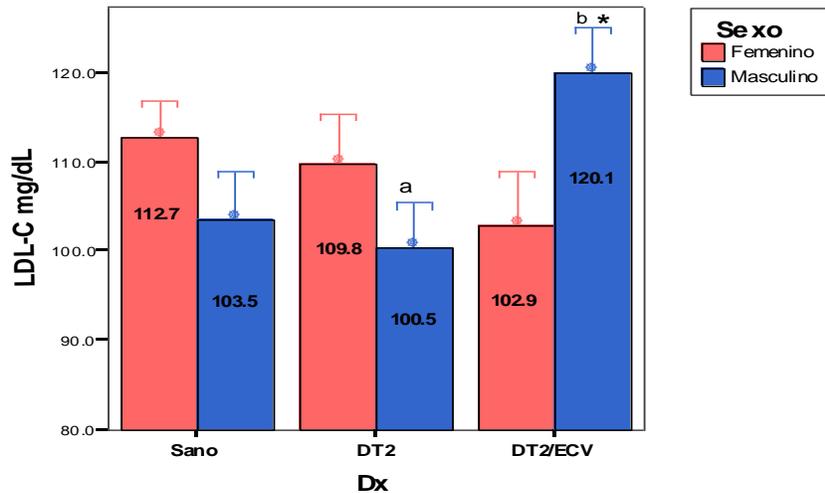


- Los intervalos muestran la media  $\pm$  1.0 errores típicos
- Las barras muestran Medias
- \*Diferencia significativa entre sexo del mismo grupo,  $P<0.05$
- a, b = las barras con diferentes exponentes muestran significancia al nivel,  $P<0.05$

**Figura 10. Niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C mg/dL) en suero sanguíneo.** Claramente se puede observar que el grupo control presento los niveles más altos de HDL-C, los hombres presentaron niveles más bajos comparados con las mujeres en cada grupo de estudio, pero fue en el grupo de DT2 con EVC donde los hombres mostraron significativamente  $P=.005$ ;  $P<.05$  los niveles de HDL-C más bajos comparados con el grupo control, así mismo, los hombres en este grupo tuvieron niveles significativamente  $P=.016$  menores a las mujeres.

### 19.7 Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En la figura 11 se presentan los niveles de LDL-C de los sujetos de estudio. De acuerdo a los valores de la ADA 2009, en personas sanas y pacientes diabéticos los niveles de LDL-C son  $<100$  mg/dL y en pacientes con EVC  $<70$  mg/dL. Interesantemente todos los grupos de estudio, tanto hombres como mujeres mostraron niveles por arriba de lo normal, significativamente ( $P=0.035$ ) los hombres del grupo DT2/EVC presentaron los niveles más altos comparados con el grupo DT2.

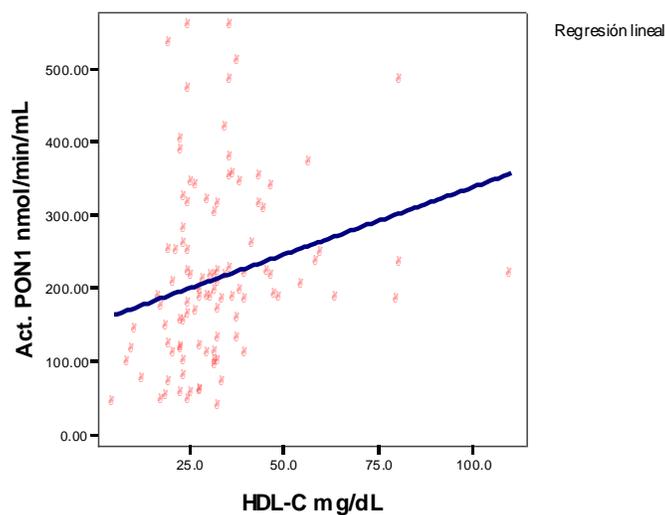


- Los intervalos muestran la media  $\pm$  1.0 errores típicos
- Las barras muestran Medias
- \*Diferencia significativa entre sexo del mismo grupo,  $P=.036$ ,  $P<0.05$
- A, b= las barras con exponente distinto muestran significancia al nivel  $P<0.05$

**Figura 11. Niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C mg/dL) en suero sanguíneo.** Podemos observar que todos los grupos de estudio presentaron niveles de LDL-C arriba de lo normal, los niveles más altos significativamente  $P=.035$ ;  $P<0.05$  los presentaron los hombres en el grupo de DT2 con EVC comparados con el mismo sexo en el grupo DT2.

## 19.8 CORRELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD DE LA PON Y HDL

Se realizaron estudios de correlación de Pearson (programa SPSS windows versión 2009) de la actividad enzimática de la PON1 con el IMC, CC, LDL-C, HDL-C y Triglicéridos, los resultados mostraron solo correlación significativa de la PON1 con HDL-C a un nivel de  $P < 0.05$ , como se muestra en la figura 12.



**Figura 12. Relación de la actividad enzimática de la PON1 con HDL-C.** La actividad enzimática de la PON1 en pacientes diabéticos con EVC, se ve aumentada significativamente ( $P=0.017$ ) con respecto a las concentraciones de HDL-C.

## 20. DISCUSIÓN

En un trabajo previo de casos y controles, se midió la actividad de la PON1 en sujetos Hidalguenses con DT2 y sin ella. Como se esperaba, los sujetos con DT2 mostraron significativamente valores más bajos en la actividad, comparados con los sujetos control. Sin embargo e interesadamente, al hacer un análisis por género, las mujeres mostraron valores de actividad de la PON1 estadísticamente no significativos con o sin enfermedad, mientras que los hombres con DT2 fueron los que mostraron la más baja actividad (Téllez, 2009). Existen diversos reportes que sugieren que la PON puede jugar un papel importante en la prevención o retardamiento de la aterosclerosis, asimismo, por sus propiedades antioxidantes en el metabolismo de grasas se cree es un cardioprotector.<sup>32,34,35,40</sup> Es por ello, que el presente trabajó tuvo como interés principal, saber cómo afecta la actividad de la PON1 en sujetos con DT2 con alguna enfermedad cardiovascular, a fin de saber cómo estas enfermedades juntas, modifican la actividad y con ello aportar mayor conocimiento del papel de la PON1 en estos padecimientos. De tal manera, que se midió la actividad de la PON1, indicadores antropométricos y bioquímicos en pacientes Hidalguenses DT2 con EVC y se comparó con los valores obtenidos por Téllez, 2009. Al observar los valores de actividad, e interesadamente, las mujeres con DT2 y EVC tuvieron los valores más altos de actividad incluso por arriba de los varones control, mientras que los varones con DT2 y EVC exhibieron valores similares a los de los varones con DT2 (ver Figura 5). Suponemos que para el caso de las mujeres, la actividad se incrementó debido a que es más común que las mujeres asistan con frecuencia a revisión general y a conferencias de información en control de la salud así como, alimentarse mejor que el sexo masculino, ya que éstos únicamente llegan al hospital por descompensaciones y complicaciones.

Con respecto a la obesidad nosotros consideramos que aunque el IMC es un buen indicador para estimar sobrepeso y obesidad, este es relativamente ambiguo debido a que no estima la distribución de grasa sobre el cuerpo, por esta razón medidas de circunferencia cintura fueron tomados, este indicador antropométrico permite conocer la localización de la grasa sobre el cuerpo, debido a que la grasa principalmente alrededor de la cintura, es más probable en el desarrollo de

enfermedad cardiovascular que si la grasa se encuentra principalmente en cadera y muslos. Y esto especialmente fue observado en nuestros resultados, en la Figura 6 los grupos de estudio sanos, DT2 y DT2 con EVC presentaron un IMC, dentro del rango de sobrepeso y en los límites de la obesidad (según los estándares de cuidado médico en diabetes de la ADA). Sin embargo, al analizar los datos de circunferencia cintura (Figura 7) resultó que sin importar la presencia de enfermedad todos los grupos expresaron medidas de CC por arriba de lo normal ubicando los grupos en obesidad abdominal, esto comprueba que el IMC no es un indicador confiable de distribución de grasa corporal.

Por otra parte, el espectro de dislipidemia en diabetes puede incluir los varios tipos de dislipidemia identificados en la población general, sin embargo en pacientes con diabetes muestran una triada típica caracterizada por: altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de HDL-C y una concentración incrementada de LDL-C (Mooradian, Hachem and Mooradian). De acuerdo a los criterios de la ADA, este patrón de perfiles de lípidos alterados se observaron en nuestros resultados (Figuras 8, 10, 11), exceptuando, los niveles de HDL-C en mujeres con DT2 y DT2 con enfermedad vascular concimitante, en donde los niveles encontrados estuvieron dentro de los valores normales ( $\geq 35$  mg/dL). Como se sabe, normalmente las mujeres tienen niveles más altos de HDL-C que los varones<sup>57</sup> y es quizá una de las razones por la cual los hombres son más susceptibles a ataques cardiacos que las mujeres, ya que el HDL-C (llamado colesterol “bueno”) salen del hígado hacia la circulación sanguínea y al pasar por las superficies celulares remueven el colesterol a través de una reacción que esterifica al colesterol con la intervención de la enzima LCAT (lecitin-acil colesterol transferasa). Las HDL-C, llegan al hígado donde hay un receptor específico para la fracción proteica de HDL-C. El colesterol esterificado es captado por el hígado y convertido en ácidos y sales biliares que se excretan con la bilis.

Por esta función que es inherente a la fisiología humana, se le confirió –extrañamente- al colesterol de las HDL-C, la característica de “bueno”.<sup>59</sup>

## **21. CONCLUSIONES**

La actividad de la PON1 esta significativamente disminuida en pacientes con DT2 y en pacientes con DT2 y EVC, en comparación con el grupo control.

El sexo si es un factor determinante en la actividad de la PON

Con base en los valores de IMC y CC los pacientes en el estudio con o sin la enfermedad, presentan sobrepeso con valores cercanos a la obesidad tipo1.

Los hombres con DT2 y EVC tuvieron los niveles más bajos significativamente de actividad de la PON1 comparados con las mujeres del mismo grupo.

En los pacientes DT2 con EVC se encontraron niveles de triglicéridos aumentados, HDL-C disminuidos y LDL-C aumentados por lo que se encuentran en mayor riesgo para la presentación de Evento Vascular.

Todos los sujetos de estudio están en riesgo de dislipidemia, al tener valores elevados de triglicéridos y LDL-C inclusive los sanos.

## **22. PERSPECTIVAS**

La diabetes asociada con alguna enfermedad del sistema circulatorio son enfermedades que requieren un manejo integral multidisciplinario para su control y prevención a mayores complicaciones de tipo terminal, esto para una mejor calidad de vida de los pacientes que las presentan.

### 23. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. 2008. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- 2) Bosch, X., Alfonso, F. y Bermejo, J. 2002. Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Revista Española de Cardiología*. 55: 525-7.
- 3) Pyörälä K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Revista Española Cardiología* 2000;53:1553-60.
- 4) Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait AC, Eckel RH. and Howard BV, Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
- 5) Olaiz, F.G., Rojas, R., Aguilar, S.C.A., Rauda, J y Villalpando, S. 2007. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la encuesta nacional de salud 2000. *Salud pública de México*. 49(3): 331-337.
- 6) Rosas-Peralta, Martín y Attie, Fause. 2007. Enfermedad Cardiovascular, Primera causa de muerte en adultos. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Vol.77 Número 2/Abril-Junio:91-93.
- 7) General information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
- 8) Portillo, R., Lira, D y Quiñonez, M. 2005. Evaluación neurofisiológica y clínica en pacientes con diabetes mellitus. *Anales de la Facultad de Medicina*. 66(1): 11-18.
- 9) Malin, R., Rantalaiho, V., Huang, XH., Wirta, O., Pasternack, A. y Leinonen, JS. Association between M/L55-polymorphism of paraoxonase enzyme and oxidative DNA damage in patients with type 2 diabetes mellitus and in control subjects. *Hum Genet* 1999;105:179-80.
- 10) Syvanne, M., Ahola, M., Lahdenpera, S., Kahri, J., Kuusi, T., Virtanen, KS, High density lipoprotein subfractions in non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Lipid Res* 1995;36:573-82
- 11) Tkac, I., Kimball, BP., Lewis, G., Uffelman, K., Steiner, G. The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3633-8.
- 12) ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2008;31:S12-S24.
- 13) Vázquez, M.J., Gómez, D.H y Fernández, C.S. 2006. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. *Revista Medicina Instituto Mexicano Seguro Social*. 44(1): 13-26.
- 14) Barquera, S. 2003. Prevención de la diabetes: un problema mundial. *Salud pública Mex*. 45(5): 413-414.
- 15) Nesto, R.W y Rutter, M.K. 2002. Impact of the atherosclerotic process in patients with diabetes. *Acta diabetologica*. 39(2): 22-28.
- 16) Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36(3): 197-209.
- 17) Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, LachinJM, Walker EA y Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the

- incidence of type2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
- 18) Moreno, A.L. 2001. Epidemiología y diabetes. Revista Facultad Medicina UNAM. 44(1):35-37.
  - 19) ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Standards of Medical Care in Diabetes 2009;32:S12-S61.
  - 20) Organización mundial de la salud.  
Enfermedades cardiovasculares  
Dirección: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>  
Actualización: 02/2007; Acceso: 28/03/2008,27/09/09.
  - 21) Mataix, J.V. 2009. Tratado de Nutrición y alimentación. Oceano/ergon. 52; 1469-71.
  - 22) Frenk, M.J., Ruelas, B.E., Tapia, C.R., Castañón, R.R., Belsasso, G y Uribe, E.M. 2001. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial. Programa de acción. 13: 18.
  - 23) Mitchell, B.D y Imumorin, I.G. 2007. Genetic determinants of diabetes and atherosclerosis. Current atherosclerosis reports. 4(3): 193-198.
  - 24) Rull, J.A., Aguilar, S.C.A., Rojas, R., Ríos, T.J.M., Gómez, P.F.J y Olaiz, G. 2005. Epidemiology of type 2 diabetes in México. Arch med res. 36(3): 189-196.
  - 25) Schmidt, A.M y Stern, D. 2000. Atherosclerosis and diabetes: The rage connection. Current atherosclerosis reports. 2(5): 430-436.
  - 26) Ocaña, F.A y Coloma, A. 2003. Factores genéticos de riesgo microvascular y macrovascular en la diabetes mellitus. Av Diabetologia. 19: 115-120.
  - 27) Herrera-Tepatlán, E., Silva-Escobedo, J.G., Ramírez-Zamora, S y Valdez-Espinosa, R.A. 2005. Correlación del polimorfismo Leu-Met 54 de la paraoxonasa 1 y la actividad enzimática con la enfermedad aterosclerótica. Rev Sanid Milit Mex. 59(6): 368-373.
  - 28) Ferre, N., Campos, I y Ioven, I. 2004. Paraoxonasas, Acción antioxidante de las HDL y respuesta inflamatoria. Red de centros de metabolismo y nutrición. 13(2): 406-413.
  - 29) Aterosclerosis  
Dirección: <http://healthcare.utah.edu/healthinfo/spanish/Cardiac/athero.htm>  
Actualización: 03/2001; Acceso: 17/02/2008.
  - 30) Anatomía patológica  
Estructura de la arteria y formación de la placa de ateroma  
Dirección:  
<http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/01Cardiovascular/1arterioesclerosis.html>  
Acceso: 28/03/2008.
  - 31) García, E.G., Sánchez, B.J., Ramos, C.M y González, B.C. 2005. Anticuerpos contra Chlamydia en pacientes con infarto agudo del miocardio y riesgo coronario, y su relación con la muerte. Salud pública de México. 47(3): 227-228.
  - 32) Brophy, V.H., J arvik, G.P., Richter, R.J., Rozek, L.S., Schellenberg, G.D y Furlong, C.E. 2000. Analysis of paraoxonase (PON1) L55M status requires both genotype and phenotype. Pharmacogenetics. 10: 453-460.
  - 33) Mackness, B., Durrington, P.N y Mackness, M.I. 1998. Human serum paraoxonase. Gen pharmac. 31(3): 329-336.

- 34) Brophy, H.V., Hastings, D.M., Clendenning, B.J., Richter, J.R., Jarvik, P.G y Furlong, E.C. 2002. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON 1) promoter. *Pharmacogenetics*. 11: 77-84.
- 35) Campo, S., Sardo, M.A., Trimarchi, G., Bonaiuto, M., Castaldo, M., Fontana, L., Bonaiuto, A., Bitto, A., Saitta, C y Saitta, A. 2004. The paraoxonase promoter polymorphism (-107)T>C is not associated with carotid intima-media thickness in Sicilian hypercholesterolemic patients. *Pub Med*. 37(5): 388-394.
- 36) Leviev, I., Kalix, B., Brulhart, M y James, R.W. 2001. The paraoxonase PON1 promoter polymorphism c(-107) T is associated with increased serum glucose concentrations in non-diabetic patient. *Diabetología*. 44: 1177-1183.
- 37) Abbott, C.A., Mackness, M.I., Kumar, S., Boulton, A.J y Durrington, P.N. 1995. Serum paraoxonase activity, concentration and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular biology*. 15: 1812-1818.
- 38) Gerrity, R.G y Antonov, A.S. 1997. The pathogenesis of atherosclerosis. *Diabetología*. 40: 108-110.
- 39) Kopprasch, S., Pietzsch, J., Kuhlisch, E. y Graessler, J. Lack of association between serum paraoxonase 1 activities and increased oxidized low-density lipoprotein levels in impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1711-6.
- 40) Lakshman, M.R., Gottipati, C.S., Narasimhan, S.J., Munoz, J., Marmillot, P y Nylen, E.S. 2006. Inverse correlation of serum paraoxonase and homocysteine thiolactonase activities and antioxidant capacity of high-density lipoprotein with the severity of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus. *Pub Med*. 55(9): 1201-1206.
- 41) Abbott, CA., Mackness, MI., Kumar, S., Boulton, AJ y Durrington, PN. SERUM paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1812-8.
- 42) Pfohl M, Koch M, Enderle MD, Kühn R, Füllhase J y Karsch KR, Paraoxonase192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:623-7.
- 43) Jara, L.J., Medina, G., Vera, L.O y Shoenfeld. 2003. Atherosclerosis and antiphospholipid síndrome. *Clinical reviews in allergy-immunology*. 25: 79-87.
- 44) Hong, H.S., Song, J., Min, K.W y Kim, Q.J. 2001. Genetic variations of the paraoxonase gene in patients with coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*. 34: 475-481.
- 45) Malin, R., Knuuti, J., Janatuinen, T., Laaksonen, R., Vesalainen, R., Nuutila, P., Jokela, H., Laakson, J., Jaakkola, O., Solakivi, T y Lehtimäki, T. 2001. Paraoxonase gene polymorphisms and coronary reactivity in Young healthy men. *J Mol Med*. 79: 449-456.
- 46) Revista española de cardiología online  
Sobre los genes paraoxonasa-1 y SR-B1, y su importancia en la aterosclerosis  
Dirección: [www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/card](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/card)  
Actualización: 02/2006; Acceso: 28/03/2008.

- 47) Menys, V.C., Liu, y Durrington, P.N. 2006. Semiautomated method for determination of serum paraoxonase activity using paraoxon as substrate. *Clinical chemistry*. 52(3): 453-457.
- 48) McElveen, J., Mackness, M.I., Colley, M.C., Peard, T., Warner, S y Walker, C.H. 1986. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin.CHEM*. 32(4): 671-673.
- 49) Gúzman, J.N y Madrigal, B.E. 2003. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Rev bioquímica*. 28(4).
- 50) Aguilar, S.C.A., Canizales, S., Rojas, M.R., García, G.E., Olaiz, F.G., Gómez, P.F.J y Tusié, L.M.A. 2007. Colaboraciones exitosas entre tres instituciones mexicanas en el estudio de las dislipidemias, la obesidad y la diabetes. *GAC MED MEX*. 143(2): 355-364.
- 51) Patel, B.N., Mackness, M.I., Harty, D.W., Arrol, S., Boot, H.R.P y Durrington, P.N. 1990. Serum enterase activities and hyperlipidaemia in the streptozotocin- diabetic rat. *BBAGEN*. 113-116.
- 52) Navarro, R.J. 1999. Problemática de la aterosclerosis en México. *Rev mexicana de cardiología*. 10(2): 59-63.
- 53) Fuente de datos.  
<http://www.fao.org> FAO 2010.
- 54) Charlton-Menys, Yifen, L. y Paul, ND. 2006. Semiautomated Method for Determination of Serum Paraoxonase Activity Using Paraoxon as Substra. *Clinical Chem*. 52(3) :453-457.
- 55) ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Standards of Medical Care in Diabetes 2009*;32:S13-S61
- 56) Tellez, CL. 2009. Relación de la actividad de la Paraoxonasa (PON1) con el perfil lipídico e indicadores antropométricos en pacientes hidalguenses con diabetes tipo 2. Tesis Profesional, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México.
- 57) Mataix, V. José. 2008. Tratado de Nutrición y alimentación. Situaciones fisiológicas y patológicas. Barcelona Esp. Ed ocean/ergón. Vol II.
- 58) Dr. Pavía López Abel Alberto y Dr. Velázquez Monroy Oscar. 2005. 1er CONSENSO MEXICANO PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS. Ed intersistemas. Cap 3, pag 38,39.
- 59) Ganong, W.F. 2003. Fisiología medica. Balance Energético Metabolismo y nutrición. Ed. Manual moderno. Ed:19. pp:340.
- 60) ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Standards of Medical Care in Diabetes 2010*;33:S11-S61.

## ANEXO 1



### LUGAR Y FECHA

---

Carta de consentimiento informado para participar en el Proyecto:  
**“DETECCIÓN DE TRES POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA PARAOXONASA  
(PON): PON1-55 (L->M), PON1-192 (Q->R) Y PON2-311 (S->C) POR PCR  
MÚLTIPLE EN TIEMPO REAL EN UNA POBLACIÓN MEXICANA Y SU  
ASOCIACIÓN CON PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN EL DESARROLLO DE  
LA ATEROSCLEROSIS”**

Responsable: **Dr. Gabriel Betanzos Cabrera** Profesor Investigador del Área Académica de Nutrición del ICSa-UAEH.

#### **A QUIEN CORRESPONDA:**

Solicitamos su autorización para participar en un proyecto de investigación con el objetivo de genotipificar tres polimorfismos en forma simultánea por PCR múltiple del gen de la paraoxonasa en una población Hidalguense con padecimiento de diabetes tipo 2, a fin de establecer su asociación con el desarrollo de la aterosclerosis.

Para llevar a cabo esta investigación es necesario realizarle un cuestionario sobre su alimentación, una evaluación antropométrica y 1 toma de sangre venosa de 10 ml.

La ventaja que recibirá de este estudio, es saber si usted posee un factor de riesgo genético para desarrollar la aterosclerosis. Asimismo, recibirá los resultados del nivel de lípidos en sangre sin costo alguno. Usted no tendrá ninguna desventaja ya que no recibirá ningún tipo de medicamento, sólo aquel que de manera normal le prescriba su médico. Si usted está de acuerdo en participar en este proyecto, por favor firme esta forma en el espacio de SI ACEPTO. Si NO está de acuerdo firme en el espacio de NO ACEPTO. En caso de que acepte participar pero después decida ya no hacerlo, tendrá la libertad de abandonar el estudio sin que esto afecte la atención y el tratamiento que usted está recibiendo.

Esta carta de consentimiento esta validada por el Diario Oficial de la Federación

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma  
SI ACEPTO

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma  
NO ACEPTO

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma  
TESTIGO

## ANEXO 2

### HISTORIA CLÍNICO-NUTRIOLÓGICA

1) Fecha (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

2) expediente: \_\_\_\_\_

#### DATOS PERSONALES:

3) Nombre: (Apellido paterno) \_\_\_\_\_ (Apellido materno) \_\_\_\_\_ (Nombre)(s) \_\_\_\_\_

4) Edad: \_\_\_\_\_ 5) Sexo: 1) F \_\_\_ 2) M \_\_\_ 6) Fecha de Nacimiento (dd/mm/ aa): \_\_\_\_\_

7) Estado Civil: 1) soltero \_\_\_ 1) casado \_\_\_ 3) divorciado \_\_\_ 4) viudo \_\_\_ 5) unión libre \_\_\_ 6) otro \_\_\_

8) Escolaridad: 1) primaria incompleta \_\_\_ 2) primaria completa \_\_\_ 3) secundaria incompleta \_\_\_

4) secundaria completa \_\_\_ 5) profesional incompleta \_\_\_ 6) profesional completa \_\_\_ 7) analfabeta \_\_\_ 8) otro \_\_\_

9) Ocupación: 1) ama de casa \_\_\_ 2) obrero (a) \_\_\_ 3) albañil \_\_\_ 4) oficina \_\_\_ 5) otra (cual) \_\_\_\_\_

10) Dirección: (calle) \_\_\_\_\_ (num.) \_\_\_\_\_ (Colonia) \_\_\_\_\_ (municipio) \_\_\_\_\_ 11) Telefono: \_\_\_\_\_

#### INDICADORES CLÍNICOS:

12) Padece alguna enfermedad diagnosticada: 1) si \_\_\_ (cual) \_\_\_\_\_ 2) no \_\_\_

13) Ha padecido alguna enfermedad importante como: 1) HTA \_\_\_ 2) Dislipidemia \_\_\_ 3) Obesidad \_\_\_ 4) otros \_\_\_

14) indique la fecha en que se le diagnostico diabetes (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

15) Síntomas: 1) Poliuria \_\_\_ 2) Polidipsia \_\_\_ 3) Polifagia \_\_\_ 4) Astenia \_\_\_

16) Alguno de sus familiares presenta ó (presento) diabetes: 1) si \_\_\_ 1) P \_\_\_ 2) M \_\_\_ 3) H \_\_\_ 2) no \_\_\_

17) Toma Hipoglicemiantes orales: 1) si \_\_\_ 2) no \_\_\_ (si la respuesta fue si pase ala siguiente pregunta)

18) Indique las unidades por día y dosis del medicamento que toma:

1) Metformina \_\_\_\_\_ 2) Glibendamina \_\_\_\_\_ 3) Tiazolidinedionas \_\_\_\_\_

4) Repanglinidina \_\_\_\_\_ 5) insulina (tipo) \_\_\_\_\_ 6) otro \_\_\_\_\_

19) Complicaciones secundarias: 1) Nefropatía \_\_\_ 2) Retinopatía \_\_\_ 3) Neuropatía \_\_\_ 4) Pie diabético \_\_\_ 5)

enf. Coronaria \_\_\_ 5) enf. Cardiovascular \_\_\_ 6) Ampulaciòn \_\_\_

20) Presión arterial: 1) sistolica \_\_\_\_\_ 2) diastolica \_\_\_\_\_

#### INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS:

21) medidas antropométricas:

1) Peso (Kg.) \_\_\_\_\_ 2) Estatura (cm.) \_\_\_\_\_ 3) Pliegue tricripital (mm) \_\_\_\_\_

4) Pliegue bicipital (mm) \_\_\_\_\_ 5) Pliegue subescapular (mm) \_\_\_\_\_ 6) Pliegue suprailiaco (mm) \_\_\_\_\_

7) Circunferência brazo (cm) \_\_\_\_\_ 8) Circunferência cintura (cm) \_\_\_\_\_ 9) Circunferência cadera (cm) \_\_\_\_\_

#### INDICADORES DIETÉTICOS:

21) Cuántas comidas hace al día: 1) una \_\_\_ 2) dos \_\_\_ 3) tres \_\_\_ 4) mas \_\_\_

22) Es alérgico o intolerante a algún alimento: 1) SI (cual) \_\_\_\_\_ 2) NO \_\_\_

DIETA HABITUAL (recordatorio de 24 horas)

Desayuno Hora: _____	
Colación Hora: _____	
Comida Hora: _____	
Colación Hora: _____	
Cena Hora: _____	