

MARCADORES INFLAMATORIOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: RELACIÓN CON PERFIL LIPÍDICO, CONTROL METABÓLICO Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Marly Vielma¹, Mariela Sánchez², Lenin Valeri¹, Vanesa Villarroel³, Gabriela Arata-Bellabarba³, Mariela Paoli¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida. ²Unidad Clínica Endocrinológica y de Enfermedades Metabólicas, San Cristóbal, Táchira. ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela

RESUMEN

Objetivos: Determinar los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con DM1, en comparación con controles sin DM1, y su relación con el perfil lipídico, el control metabólico y la duración de la diabetes.

Métodos: Se seleccionaron 38 pacientes con DM1, sin complicaciones crónicas de la diabetes, 13 del Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A de Mérida y 25 de consultas Endocrinológicas del Táchira. Grupo control: 40 sujetos sin DM, ajustados por edad y sexo. Se obtuvieron datos demográficos y se realizó examen físico. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). La glicemia, triglicéridos (Tg), colesterol total (Ct) y C-HDL se cuantificaron por métodos enzimáticos, la Hb A1c por turbidimetría, la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible por quimioluminiscencia y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) por inmunoensayo

Resultados: La tensión arterial sistólica (TAS) estuvo más elevada en el grupo de estudio (DM1; $p=0,017$). El C-HDL mostró niveles significativamente mayores en el grupo de diabéticos ($p=0,0001$) y no se observaron diferencias significativas en el resto de los lípidos. La PCR no fue diferente entre los grupos pero mostró una correlación significativa y positiva con los marcadores de adiposidad (IMC y cintura) ($p=0,0001$), las cifras de tensión arterial ($p=0,002$) y la duración de la diabetes ($p=0,02$). El FNT α se encontró significativamente más alto en los pacientes diabéticos tipo 1 y presentó una fuerte correlación positiva con la glicemia ($p=0,0001$) y débil con la TAS ($p=0,01$).

Conclusiones: El nivel aumentado de FNT α en los niños diabéticos y las correlaciones positivas de este factor con la glicemia, así como de la PCR con la adiposidad, la tensión arterial y la duración de la DM1, sugieren una posible relación entre marcadores inflamatorios y DM1, sin embargo, se requieren estudios de seguimiento para determinar su importancia.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 1, marcadores inflamatorios, FNT α , PCR.

ABSTRACT

Objective: To determine the levels of inflammatory markers in patients with DM1 compared to controls without DM1, and their relationship with lipid profile, metabolic control and duration of diabetes.

Materials and Methods: We selected 38 patients from the Endocrinology Service of IAHULA, Mérida ($n = 13$) and Táchira endocrinologist consultations ($n = 25$) with DM1 without chronic complications of diabetes (Study Group). We selected 40 patients without diabetes mellitus, adjusted for age and sex to patients, who formed the control group. We used a questionnaire covering demographic data and physical examination. Then we calculated the body mass index and laboratory tests in serum were performed: glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, HbA1c, C-reactive protein (CRP) and tumour necrosis factor (TNF α).

Results: There was no statistical difference between study and control groups regarding age, weight, height and body mass index (BMI). Systolic blood pressure (SBP) was higher in the study group (DM1; $p=0.017$). HDL-C levels were significantly higher in the group of diabetic children ($p=0.0001$) and there were no significant differences in the other lipid. Levels CRP was not different between groups but showed a significant positive correlation with markers of adiposity (BMI and waist circumference) ($p=0.0001$), arterial blood pressure ($p=0.002$) and duration of diabetes ($p=0.02$). The FNT α was significantly higher in type 1 diabetic patients and showed a strong positive correlation with hyperglycemia ($p=0.0001$) and weak with SBP ($p=0.01$).

Conclusions: FNT α increased levels in diabetic children and the positive correlations of this factor with glycemia, as well as PCR with adiposity, blood pressure and duration of DM1, suggest a possible relationship between inflammatory markers and DM1, however, follow-up studies are needed to determine its importance.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, inflammatory markers, TNF α , CRP.

Artículo recibido en: Febrero 2010. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2010.

Dirigir correspondencia a: Dr. Mariela Paoli. paolimariela@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que representa un problema personal y de salud pública de enormes proporciones; tiene una frecuencia de alrededor del 0.2% en menores de 20 años¹. Se han descrito desórdenes inmunológicos e inflamatorios en la DM1, inicialmente relacionados con el desarrollo de la enfermedad y posteriormente con la presencia de complicaciones crónicas^{2,3}. Múltiples factores contribuyen a la muerte de las células β , los más estudiados son los productos de la insulinitis que incluyen las citoquinas proinflamatorias, entre ellas, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la interleucina-1 beta (IL-1 β), la proteína C reactiva (PCR) y el interferón gamma (IFN- γ). Cada una de estas citoquinas, dependiendo de su concentración, puede alterar el metabolismo normal de la célula β afectando la síntesis y secreción de insulina³. Chase y col⁴, encontraron que los niveles de PCR estaban aumentados antes de la elevación de la glucosa, en niños que progresaron a DM1; concluyeron que la PCR no se relaciona con la hiperglicemia y podría ser un marcador de riesgo para el progreso a DM1.

Algunas de estas citoquinas también han sido estudiadas como predictores de las diferentes complicaciones de la diabetes⁵. Así, marcadores biológicos de inflamación se han relacionado con la enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la PCR, la interleucina 6 (IL-6), el FNT α y la leptina, los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución de los niveles de adiponectina e interleucina 10 (IL-10); esta alteración de los marcadores inflamatorios en DM es debida a la hiperglicemia y la formación de productos avanzados de la glicosilación⁶.

Al respecto, Targher y col⁷ encontraron que en los diabéticos tipo 1 existe una inflamación subclínica crónica, que es independiente de las complicaciones macro y microvasculares, del hábito de fumar y de los factores de riesgo cardiovascular, y está directamente relacionada a la magnitud y duración de la hiperglicemia. Por su parte, Sridevi, y col⁸, refieren que el estado de la DM per se, confiere riesgo para desarrollar aterosclerosis, sin embargo los mecanismos por los cuales esto ocurre no están claros, aunque

se conoce que la inflamación es fundamental para el desarrollo de la misma, y la PCR es el prototipo de marcador inflamatorio; reportaron que la DM 1 presenta un estado proinflamatorio, que se evidencia por el incremento de los niveles de monocitos, IL6, anión superóxido y PCR. Gonzalez y col² mostraron que la actividad del TNF α está incrementada en sujetos con DM1 y neuropatía diabética, y sugieren que éste podría jugar un papel importante en la patogénesis y desarrollo de la misma.

En vista de la controversia presentada, se propuso realizar esta investigación para determinar la presencia de marcadores inflamatorios en pacientes con DM1 sin complicaciones crónicas, en comparación con controles sanos, así como establecer su relación con el perfil lipídico, la duración y el control metabólico de la diabetes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se seleccionaron 38 pacientes de la consulta del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida (n=13) y de varias consultas Endocrinológicas del Táchira (n=25), con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), quienes se encontraban en control permanente por estos servicios. El grupo de estudio estaba conformado por 17 pacientes (44,7%) de sexo femenino y 21 (55,3%) masculino, con una edad promedio de $14,93 \pm 4,51$ y un rango entre 5 y 28 años, 4 prepuberales, 19 con pubertad en evolución y 15 con pubertad completa. Todos se inyectaban mezclas de insulina, 26 recibían NPH con cristalina y el resto glargina con alguno de los análogos de acción rápida; 2 pacientes recibían adicionalmente metformin y 4 pacientes enalapril, por haber presentado hiperfiltración glomerular o microalbuminuria. Ninguno presentaba complicaciones crónicas de la diabetes, excepto por la fase 1, reversible, de la nefropatía diabética en los pacientes señalados. Se seleccionaron 40 sujetos sin diabetes mellitus, ajustados por edad y sexo a los pacientes, que conformaron el Grupo Control, de los cuales 17 (42,5%) eran de sexo femenino y 23 (57,5%) de masculino, con edad promedio de $15,08 \pm 4,25$, 5 prepuberales, 18 con pubertad en evolución y 17 con pubertad completa. Se descartaron los pacientes diabéticos tipo 1 con complicaciones crónicas propias

de la enfermedad, excepto la fase 1 de la nefropatía diabética, sujetos control o pacientes con DM1, que presentaran algún tipo de enfermedad infecciosa o cualquier otra patología que pudiera elevar los marcadores séricos inflamatorios (infecciones agudas, artritis reumatoide, obesidad, síndrome metabólico, entre otras) y sujetos control con antecedentes familiares de primera línea para diabetes.

Procedimiento: Una vez obtenido el consentimiento informado de los sujetos, o de los representantes en caso de los participantes menores de edad, se aplicó un cuestionario diseñado especialmente para la investigación, donde se tomaron datos demográficos como nombre, lugar y fecha de nacimiento, dirección, número de historia clínica, nombre del representante y teléfono.

Se interrogó sobre antecedentes familiares de la enfermedad y se realizó examen físico: edad, sexo, peso, talla, tensión arterial. Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula $IMC = \text{Peso}(\text{kg}) / \text{Talla}^2(\text{m})$. El IMC y la tensión arterial se compararon con las respectivas curvas venezolanas para edad y sexo y así se determinaron los percentiles de ubicación de cada participante.

A todos los participantes, luego de 8 horas de ayuno, sin haber recibido la dosis habitual de insulina, en el caso de los diabéticos, se tomó una muestra de sangre de la vena antecubital para la determinación inmediata de exámenes de laboratorio: glicemia, triglicéridos, colesterol total, C-LDL, C-HDL y HbA1c (solo en los diabéticos). Una parte de la muestra se centrifugó y se almacenó a -70°C hasta el procesamiento de la PCR y el TNF α . Con estos datos se calcularon las relaciones Tg/C-HDL, Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL. Al grupo de niños diabéticos se les determinó la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Se consideró buen control metabólico de la DM1 en mayores de 19 años si tenían HbA1c $< 7\%$, de 13 a 19 años $< 7,5\%$, de 6 a 12 años $< 8\%$ y en menores de 6 años $< 8,5\%$. Resultados mayores a éstos fueron considerados mal control metabólico.

Métodos: Los participantes fueron pesados utilizando una balanza estándar. La talla se determinó con el promedio de tres medidas realizadas con el estadiómetro de Harpenden. Se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio, en el brazo derecho extendido y con el sujeto sentado, prestando

atención en mantener el cero del esfigmomanómetro a la altura de la aurícula derecha, con un manguito apropiado que cubría completamente o por lo menos la mitad de la circunferencia del brazo sin sobrepasarlo, además de cubrir los 2/3 de la longitud del brazo. Se tomó como presión arterial sistólica (TAS) la lectura correspondiente a los primeros ruidos de Korotkoff y la diastólica (TAD) correspondiente a la desaparición de estos mismos ruidos. Se catalogó de acuerdo a las curvas de Fundacredesa, como HTA cuando se encontraban sobre el percentil 97 y como TA normal-alta (Pre-HTA) cuando se encontraban entre el percentil 90 y 97 para su edad y sexo. La determinación de la glicemia, Tg, Ct y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Boehringer Mannheim Diagnóstica y autoanalyzer Technicon. El C-HDL se separó de las otras lipoproteínas presentes en el suero mediante la precipitación de las LDL, VLDL y quilomicrones con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotúngstico e iones de magnesio, quedando en el sobrenadante solo el C-HDL. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald $C\text{-LDL} = \text{Ct} - (\text{Tg}/5 + \text{C-HDL})$. La HbA1c se midió por turbidimetría. La PCR ultrasensible se determinó por quimioluminiscencia utilizando kits comerciales de Simens Health Care Diagnostic CA, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 7,5 y 4,1 respectivamente, y el TNF α se midió por inmunoensayo con reactivos de DRG International, Inc, USA, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 6,5 y 5,4 respectivamente. La glicemia, lipidograma y HbA1c de los pacientes con DM1 procedentes del Estado Táchira se determinaron en los Laboratorios Biomédicos Nacionales C.A de San Cristóbal. La glicemia, lipidograma y HbA1c de los pacientes con DM1 procedentes del Estado Mérida y todas las determinaciones de PCR, se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA, y el TNF α en el Laboratorio de Neuroendocrinología del Departamento de Fisiopatología de la Universidad de Los Andes.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Institución para la realización del trabajo. **Análisis estadístico:** Los datos se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio \pm desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. Las

variables TAS, TAD, Glicemia, Tg, relación Tg/C-HDL, PCR y TNF α mostraron una distribución diferente a la normal; el resto de las variables continuas presentaron una distribución normal. La diferencia entre los promedios de las variables continuas de pacientes versus controles se determinó mediante la aplicación de la t de Student para muestras independientes, cuando tuvieron una distribución normal, y la aplicación del test no paramétrico de Mann-Whitney cuando la distribución fue diferente a la normal. De igual manera, la diferencia entre los promedios de las variables continuas entre pacientes con buen versus mal control metabólico y entre pacientes con más de 5 años de diabetes versus pacientes con menos o igual a 5 años de diabetes, se determinó mediante la aplicación de la t de Student para muestras independientes o el test de Mann-Whitney, según correspondiera. Además, se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las variables. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los datos antropométricos y de tensión arterial en el grupo de estudio (DM1) y en su grupo control. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos en lo referente a edad, peso, talla, e índice de masa corporal (IMC). La mayoría de los participantes tenían un IMC normal, solo 8 (21,1%) de los pacientes diabéticos y 3 (7,5%) de los controles tenían sobrepeso (diferencia no significativa) y no hubo sujetos con obesidad. En general

Tabla I. Datos antropométricos y de tensión arterial en el grupo de estudio (DM1) y en el grupo control.

Variable	Pacientes DM1 n=38	Controles n=40	Valor p
Edad (años)	14,93 \pm 4,51	15,08 \pm 4,25	0,876
Sexo F(%)	17(44,7)	17(42,5)	0,842
M(%)	21(55,3)	23(57,5)	
Peso (kg)	48,46 \pm 12,67	49,11 \pm 13,04	0,825
Talla (cm)	153,32 \pm 0,12	155,95 \pm 0,13	0,367
IMC (kg/m ²)	20,22 \pm 3,24	19,78 \pm 2,80	0,519
Cintura (cm)	71,43 \pm 8,66	71,32 \pm 8,92	0,956
TAS (mm Hg)	102,89 \pm 10,63	97,20 \pm 11,48	0,017*
TAD (mm Hg)	67,11 \pm 7,68	67,05 \pm 9,52	0,883

Datos presentados en X \pm DE. *Estadísticamente significativo
IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica;
TAD: Tensión arterial diastólica.

fueron grupos comparables. La tensión arterial sistólica (TAS) se encontró más elevada en el grupo de estudio (DM1) que en el grupo control (102,89 \pm 10,63 versus 97,20 \pm 11,48; $p=0,017$), mientras que la tensión arterial diastólica (TAD) fue similar. No hubo casos de hipertensión arterial en el grupo de estudio ni en el grupo control.

En la tabla 2 se muestran las variables estudiadas de laboratorio (Glicemia, Lipidograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) en el grupo de estudio (DM1) y en el grupo control. Como era de esperar, los niveles de glicemia fueron significativamente más altos en los diabéticos que en los controles sanos. No se observaron diferencias significativas en relación a los niveles de Tg, Ct y C-LDL; el C-HDL mostró niveles significativamente mayores en el grupo de niños diabéticos (50,64 \pm 13,27 vs 38,86 \pm 8,85; $p=0,0001$), así como las relaciones Tg/C-HDL ($p=0,006$), Ct/C-HDL ($p=0,003$) y C-LDL/C-HDL ($p=0,001$). Con respecto a los marcadores inflamatorios, la PCR no fue diferente entre los grupos, mientras que el FNT α se encontró significativamente más elevado en el grupo de DM1 (1,10 \pm 0,29 vs 0,49 \pm 0,10; $p=0,0001$).

Analizando el grupo de paciente diabéticos de acuerdo al sexo, se observó que el IMC estuvo significativamente mas alto en el sexo femenino (21,81 \pm 3,54 vs 18,92 \pm 2,34; $p=0,008$); el resto de las variables no fueron diferentes.

Se observó, en el grupo de diabéticos, que 15 (39,5%) estaban en buen control y 23 (60,5%) en mal control. La edad, el índice de masa cor-

Tabla II. Valores de Glicemia, Lipidograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) en el grupo de estudio (DM1) y en el grupo control.

Variable	Pacientes DM1n=38	Controles n=40	Valor p
Glicemia (mg/dL)	182,08 \pm 84,35	82,76 \pm 8,28	0,0001*
Tg (mg/dL)	95,92 \pm 55,30	91,11 \pm 47,99	0,865
Ct (mg/dL)	159,58 \pm 32,81	155,00 \pm 30,46	0,525
C-HDL (mg/dL)	50,64 \pm 13,27	38,86 \pm 8,85	0,0001*
C-LDL (mg/dL)	88,82 \pm 31,69	96,76 \pm 25,22	0,224
Rel Tg/C-HDL	2,12 \pm 1,67	2,53 \pm 1,68	0,006*
Rel Ct/C-HDL	3,38 \pm 1,17	4,12 \pm 0,97	0,003*
Rel C-LDL/C-HDL	1,93 \pm 0,93	2,58 \pm 0,78	0,001*
PCR (mg/L)	0,735 \pm 1,19	0,727 \pm 1,13	0,736
FNT α (pg/mL)	1,102 \pm 0,29	0,491 \pm 0,10	0,0001*

Datos presentados en X \pm DE. *Estadísticamente significativo

poral, los años de duración de la diabetes y las cifras de TAS y TAD no fueron diferentes al comparar el grupo de diabéticos según el control metabólico. En la tabla 3 se muestran los valores de glicemia, HbA1c, lipidograma, PCR y FNT α en el grupo de estudio (DM1), clasificado en buen y mal control metabólico. Además de la glicemia y la HbA1c, que era de esperar que estuvieran más altos en el grupo de mal control, se encontraron los niveles de Tg (p=0,002), y de la relación Tg/C-HDL (0,004) también significativamente más altos en los mal controlados. La dosis de insulina fue similar. La PCR y el FNT α estuvieron más altos en el grupo de mal control pero no de manera significativa. Hubo una correlación positiva y significativa de los niveles de Tg con la HbA1c (r=0,381; p=0,018) y con la glicemia (r=0,298; p=0,008).

En el cuadro de correlaciones, incluyendo todos los participantes, se encontró que la PCR se relacionó positivamente con el IMC (p=0,0001), la cintura (p= 0,0001), la TAS (p=0,002), la TAD (p=0,029) y negativamente con el C-HDL (p=0,05). El FNT α se relacionó positivamente con la TAS (p=0,012), los niveles de glicemia (p=0,0001) y de C-HDL (p=0,01). No se observó correlación de la PCR con la glicemia, la HbA1c y los Tg. El FNT α no se correlacionó con las medidas de adiposidad (Tabla 4).

Al clasificar a los pacientes con DM1 (Grupo de Estudio) de acuerdo a la duración de la

Tabla III. Valores de Glicemia, Lipidograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) en el grupo de estudio (DM1), clasificado de acuerdo al control metabólico.

Variable	Buen control n=15	Mal control n=23	Valor p
Glicemia (mg/dL)	124,33 \pm 71,30	219,74 \pm 70,54	0,0001*
HbA1c (%)	5,75 \pm 1,19	10,09 \pm 2,29	0,0001*
Dosis Insulina (mg/kg/día)	0,88 \pm 0,31	0,74 \pm 0,24	0,142
Tg (mg/dL)	67,13 \pm 23,85	112,33 \pm 62,42	0,002*
Ct (mg/dL)	153,51 \pm 26,28	161,42 \pm 35,85	0,470
C-HDL (mg/dL)	53,89 \pm 11,49	48,59 \pm 14,47	0,244
C-LDL (mg/dL)	84,72 \pm 29,09	89,75 \pm 33,35	0,639
Rel Tg/C-HDL	1,32 \pm 0,58	2,61 \pm 1,96	0,004*
Rel Ct/C-HDL	2,95 \pm 0,77	3,61 \pm 1,33	0,100
Rel C-LDL/C-HDL	1,68 \pm 0,73	2,07 \pm 1,03	0,210
PCR (mg/L)	0,580 \pm 1,01	0,834 \pm 1,31	0,153
FNT α (pg/mL)	1,069 \pm 0,33	1,122 \pm 0,27	0,478

Datos presentados en X \pm DE. *Estadísticamente significativo

Tabla IV. Correlaciones significativas de la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) con las variables estudiadas en los 78 niños (DM1 y Controles).

Variable	PCR	FNT α
IMC	r= 0,480 p=0,0001	ns
Cintura	r= 0,430 p= 0,0001	ns
TAS	r= 0,355 p= 0,002	r= 0,285 p= 0,012
TAD	r= 0,249 p=0,029	ns
Glicemia	ns	r=0,588 p=0,0001
C-HDL	r= -0,224 p=0,050	r= 0,290 p=0,010

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica

enfermedad, en más de 5 años y menos de 5 años de evolución de la misma, se observa que quedan 18 pacientes en cada grupo. La edad promedio de los pacientes con una duración de más de 5 años de la enfermedad es mayor (16,90 \pm 5,0 vs 13,76 \pm 3,37; p=0,03), así como también son mayores los promedios del IMC, el cual no llega a ser significativo (21,27 \pm 2,86 vs 19,25 \pm 3,49; p=0,06) y de las cifras de TAS (107,22 \pm 10,18 vs 100,00 \pm 9,07; p=0,03) y TAD (70,00 \pm 8,40 vs 65,00 \pm 6,18; p=0,05), con diferencias significativas (Fig. 1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables metabólicas y en los marcadores inflamatorios estudiados entre estos grupos. En la matriz de correlación de los pacientes con DM1, analizando los años de

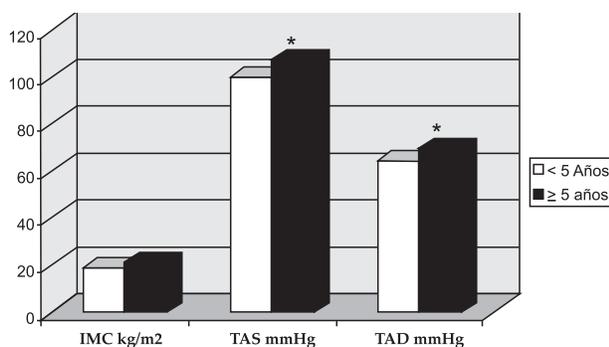


Fig. 1. Promedios del índice de masa corporal (IMC), de la tensión arterial sistólica (TAS) y de la tensión arterial diastólica de los pacientes con DM1, de acuerdo a la duración de la diabetes, menos de 5 años y más de 5 años. *p<0,05.

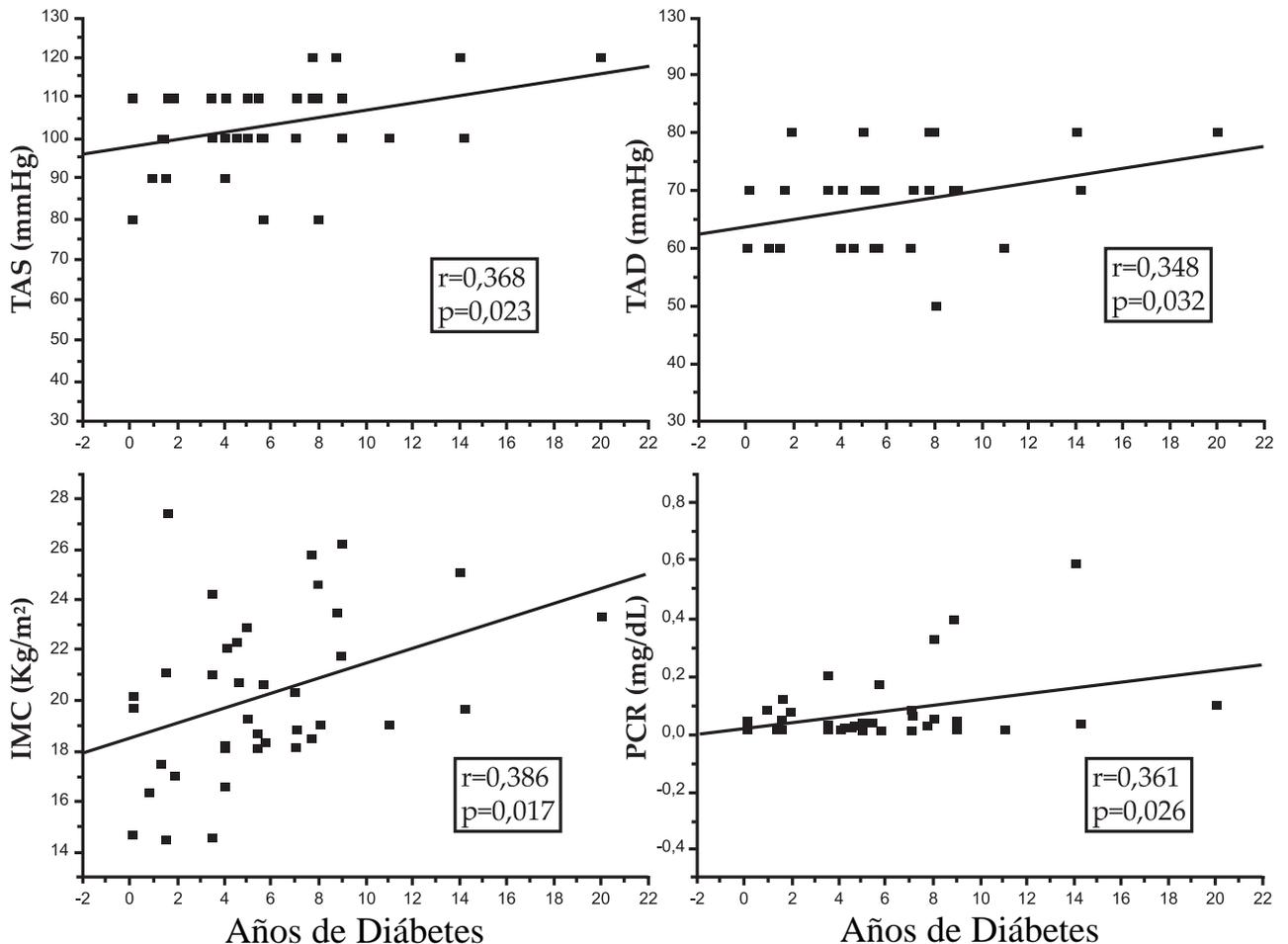


Fig. 2. Correlaciones de los años de duración de la diabetes con la tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD), el índice de masa corporal (IMC) y la proteína C reactiva (PCR).

duración de la diabetes, se encontró que el tiempo de evolución de la diabetes presentó una correlación positiva con la TAS ($p=0,01$), la TAD ($p=0,03$), el IMC ($p=0,01$) y la PCR ($p=0,02$) (Fig. 2).

DISCUSIÓN

Cada año, 70.000 niños de 14 años o menos desarrollan DM1 y se calcula que actualmente hay aproximadamente 440.000 niños con esta patología en el mundo. Además, la mayoría de las poblaciones estudiadas han mostrado una incidencia en aumento. El estudio EURODIAB⁹, muestra un aumento anual general de alrededor de un 3%, siendo el grupo de edad entre 0 y 4 años el que presenta un mayor índice de aumento con un 4,8%. Se observa también que en la mayoría de las poblaciones, las niñas y los niños se ven igualmente afectados¹⁰.

En el presente trabajo se incluyeron 38 pacientes con DM1 y 40 sujetos control, que

presentaban características antropométricas y edades similares y comparables. No hubo pacientes con HTA franca, sin embargo la TAS se encontró más elevada en el grupo de estudio (DM1). Es común que no haya HTA en pacientes con DM1 sino hasta que aparezcan las complicaciones microvasculares; nuestro grupo de diabéticos no presentaba aún complicaciones crónicas de DM. El EURODIAB Prospective Complications Study⁹ muestra una frecuencia de 57,5% de HTA entre los pacientes diabéticos tipo 1 con complicaciones vasculares, cifra significativamente mayor al 13% de HTA entre aquellos sin complicaciones vasculares. En nuestro estudio, se observó una correlación positiva y significativa de la TA con los años de duración de la diabetes y los pacientes que tenían más de 5 años de evolución de la diabetes, y que eran de mayor edad; éstos presentaron cifras mayores de TAS y TAD, similar a lo reportado por Schwab y col¹¹, quienes

encontraron mayores porcentajes de HTA en los grupos de DM1 de mayor edad cronológica. Los niveles de Tg, Ct y C-LDL no mostraron diferencias significativas en comparación con los controles, similar a lo hallado por otros, quienes solo observaron niveles más altos de Ct en los diabéticos, sin cambios en el resto del perfil lipídico^{12,13}. Los valores de C-HDL de nuestros pacientes fueron significativamente mayores que los controles, resultados que concuerdan con los obtenidos por Valabhji y col¹⁴ quienes comentan sobre la paradoja de alta incidencia de enfermedad coronaria con niveles normales o altos de HDL en los diabético tipo 1. También Molith y col¹⁵ en su trabajo hacen referencia a altos niveles de C-HDL, los cuales podrían ser protectores en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la DM1. En algunos reportes de estudios grandes en diabéticos tipo 1 se notan niveles altos de C-HDL, incluso mayores a los nuestros, entre 59 y 60 mg/dL¹¹. Estamos de acuerdo con lo comentado por Maahs y col¹³, sobre el hallazgo de que los niveles de los lípidos en pacientes con DM1 son comparables o mejores que en adultos no diabéticos, menores niveles de C-LDL y mayores de C-HDL. El mal control de la diabetes altera el perfil lipídico, lo que se demuestra en nuestros resultados, donde el promedio de los Tg y de la relación Tg/C-HDL fue significativamente mayor en los pacientes con mal control de su diabetes, y además, en apoyo a este hallazgo, se encontró una correlación positiva y significativa de los Tg con la glicemia y la HbA1c.

La inflamación juega un importante rol en el proceso arteriosclerótico y los marcadores de inflamación, tales como la PCR y el FNT α , se han correlacionado con el grado de arteriosclerosis en adultos y adolescentes con diabetes y han estado independientemente asociados con el grosor de la capa íntima-media carotídea^{16,17}. Al parecer, la PCR se encuentra elevada en los pacientes diabéticos de muy reciente diagnóstico, en asociación con la insulinitis¹², e incluso se han propuesto sus niveles como predictores para el desarrollo de diabetes mellitus ya que se encuentran elevados antes de iniciarse la hiperglicemia^{4,18}. Posteriormente, los niveles de PCR pueden ser comparables a los sujetos sin diabetes¹², y finalmente elevarse en relación a los procesos inflamatorios que conllevan a las complicaciones crónicas. Los participantes con DM1 ya tenían un año o más de diagnóstico,

aún sin complicaciones crónicas y se observó que los niveles de PCR no fueron diferentes a los controles, como también lo refieren otros autores^{12,19}. Sin embargo, hay estudios donde encuentran niveles elevados de PCR y también de otros marcadores inflamatorios, independientemente de las complicaciones micro y macrovasculares, del hábito de fumar o de otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular, refiriendo que esta inflamación subclínica está estrechamente relacionada a la magnitud y duración de la hiperglicemia⁷. En nuestro estudio, la PCR presentó una fuerte correlación positiva con los marcadores de adiposidad, mientras que no se obtuvo correlación con los niveles de glicemia ni de HbA1c; estos resultados están de acuerdo con el estudio de Schaumberg y col²⁰, realizado con los datos de los pacientes diabéticos tipo 1 incluidos en el estudio DCCT, donde observaron que los niveles de PCR no son diferentes entre el grupo con tratamiento convencional (con niveles más altos de HbA1c), en comparación con los de tratamiento intensivo, (con niveles más bajos de HbA1c), pero sí son más altos entre aquellos que ganaron más peso.

El FNT α se encontró significativamente más elevado en el grupo de DM1 en comparación con los controles, resultados semejantes a los encontrados por otros autores^{2,21}, quienes sugieren que la hiperglicemia crónica del diabético genera productos de la glicosilación avanzada, con formación de radicales libres que podrían estimular la producción del FNT α , que en conjunto, contribuirían en la génesis de la neuropatía diabética, así como también, según Behl y col²², en la patogénesis de la retinopatía diabética y según González y col²¹, en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del diabético tipo 1. Proponen que los niveles de FNT α podrían utilizarse como predictores de las complicaciones crónicas de la diabetes. Nuestros pacientes, no tenían complicaciones crónicas de la diabetes, pero en concordancia con lo anterior, mostraron una correlación positiva y significativa del FNT α con la glicemia, mientras que no hubo correlación con el IMC. Al respecto, hay gran controversia en la literatura, ya que algunos autores encuentran asociación de este marcador con la adiposidad¹⁹ y otros reportan elevaciones del mismo, independientemente del control glicémico y la resistencia a la insulina².

La investigación de la relación entre los marcadores inflamatorios y la diabetes mellitus tipo 1 es relativamente reciente, y se encuentra una gran controversia en la literatura, por lo que se considera que este estudio es un aporte más al conocimiento en ésta área. Solo estudios de seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1, desde su inicio, incluyendo sus complicaciones, podrían esclarecer esta asociación con los diferentes marcadores inflamatorios.

Se concluye que las cifras de tensión arterial sistólica se encontraron más altas en el grupo de diabéticos, aunque no hubo casos de hipertensión arterial franca, y se correlacionaron positivamente con la duración de la enfermedad; el perfil lipídico de los pacientes con DM1 fue similar al de los controles, e incluso mejor, ya que mostró mayores niveles de C-HDL, sin embargo, el mal control de la diabetes conlleva a elevación de los triglicéridos y de la relación Tg/C-HDL. La PCR no fue diferente entre pacientes diabéticos y controles, pero demostró una correlación significativa y positiva con los marcadores de adiposidad (IMC y cintura), las cifras de tensión arterial y la duración de la diabetes; el FNT α se encontró significativamente más alto en los pacientes diabéticos tipo 1 y presentó una fuerte correlación positiva con la hiperglicemia; esto sugiere una relación entre marcadores inflamatorios y DM1, sin embargo, son necesarios estudios de seguimiento para determinar su importancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nicolino M. P. Chatelain. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo. Diabetes mellitus infantil. Tercera edición, 2002. McGraw Hill. Madrid – España: 1123 – 1130.
- González C, Mauricio D, Richartt C, Broch M, Caixas A, Simon I, Vendrell J. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF – α system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 525 – 529.
- Manrique C, Silva D. Apoptosis de las Células Beta del Páncreas durante la Diabetes tipo 1 2006. Consultado en (<http://www.revmed.unal.edu.co/revistafm/v54n3/v54n3a04.html>).
- Chase HP, Cooper S, Osberg I, Stene LC, Barriga K, Norris J, Eisenbarth GS, Rewers M. Elevated C-reactive levels in the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2569 – 2573.
- Contreras M. Diabetes y PPARs: Un enfoque integral. *Diabetes e Inflamación* 2002;15 – 19.
- Ronti T, Lupatelli G, Mannarini F. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355 - 365.
- Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zerani L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabetes Uk. Diabetic Medicine* 2005; 22: 999-1004.
- Sridevi D, Nicole G, Steve G, Janice W, Eric M, Ishwarlal J. Increased monocyte activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 771-779.
- Schram M, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P. (EURODIAB) Vascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function as Determinants of Inflammatory Markers in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2165-2173.
- Gyula S. La diabetes en niños: tendencias cambiantes dentro de una epidemia emergente. *Diabetes Voice* 2007; 52. Número especial.
- Schwab O, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl R. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27.358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 218 – 225.
- Ladeia A, Eridan S, Carol L, Agnaluce M, Angela H, Luis A. Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 424 – 426.
- Maahas D, Wadwa P, Bishop F, Daniels S, Rewers M, Kungensmith G. Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr* 2008; 153:458-465.
- Valabhji J, Donovan J, McColl J, Schachter M, Richmond W, Elkeles S. Rates of cholesterol esterification and esterified cholesterol net mass transfer between high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002; 19:424-428.
- Molith M, Rupp R, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:78 - 82.
- Jialal J, Devaraj J, Venugopal S. C reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hipertensión* 2004; 44:6-11
- Schalkwijk C, Stehouwer R. C reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification. *Diabetes Care* 2002; 25: 1813-1817.

18. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, Antikainen R, Sundvall J, Salomaa V. Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: A prospective Finnish Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2099-2105.
19. Gunczler P, Lanes R, Arlette S, Livia V, Ramon Y. Coronary artery calcification, serum lipids, lipoproteins, and peripheral inflammatory markers in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J. Pediatric* 2006;149: 320-323.
20. Schaumberg D, Glynn R, Jenkins A, Lyons T, Rifai N, Manson J, Ridker P, Nathan D. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation* 2005; 111:2446-2453.
21. González C, Giménez P, Richart C, Broch M, Caixas A, Simon I, Mauricio D, Vendrell J. The tumour necrosis factor (TNF) – α system is activated in accordance with pulse pressure in normotensive subjects with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrino* 2005; 153: 687 – 691.
22. Behl Y, Krothapalli P, Desta T, DiPiazza A, Roy S, Graves DT. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor-alpha production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2008; 172:1411-1418.