



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

VARIACIONES HEMOSTÁTICAS, LIPÍDICAS Y NIVELES DE HOMOCISTEÍNA  
COMO INDICADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON  
DIABETES TIPO 2, QUE ASISTEN AL HOSPITAL DR. JULIO RODRÍGUEZ,  
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

MIGUEL ANGEL CAMPOS GONZÁLEZ

TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA ASCENDER A LA  
CATEGORÍA DE PROFESOR AGREGADO

CUMANÁ, 2009

## INDICE GENERAL

DEDICATORIA .....	i
AGRADECIMIENTOS .....	ii
LISTA DE TABLAS .....	iii
RESUMEN .....	iv
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	15
Población .....	15
Criterios de selección de la población .....	15
Normas de bioética .....	15
Obtención y procesamiento de muestras .....	16
Determinaciones. Métodos y técnicas .....	17
Cuantificación de Fibrinógeno y Tiempo de Protrombina .....	17
Tiempo de Tromboplastina Parcial activada .....	18
Contaje de Plaquetas y VMP .....	18
Tiempo de Sangría .....	18
Determinación de Colesterol Total .....	19
Determinación de HDL-Colesterol .....	19
Determinación de LDL-Colesterol .....	20
Determinación de VLDL-Colesterol .....	20
Determinación de Triglicéridos .....	20
Determinación de Homocisteína (Hcys) .....	21
Análisis Estadístico .....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	23
CONCLUSIONES .....	41
RECOMENDACIONES .....	42
BIBLIOGRAFÍA .....	43
APÉNDICES .....	57
HOJA DE METADATOS .....	60

## **DEDICATORIA**

A

Dios y a la Virgen.

Mi familia.

Mis amigos.

Mis estudiantes.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Unidad de Diabetes “Dra. Iris García de Mota”, a todo su personal y muy especialmente a la Dra. Josefa Velásquez por su apoyo médico y humano.

A todos los pacientes que gentilmente colaboraron con su participación en este trabajo.

Al Laboratorio Clínico Universitario, especialmente a la Lic. Maribel Rosales, por la colaboración en parte del procesamiento de las muestras.

Al Laboratorio Bioanalítico FRONGAR de la ciudad de Carúpano, por su valioso apoyo técnico.

A la Lic. Erika Hannaoui por su desinteresada colaboración en la transcripción del trabajo.

A todos los que de una manera u otra contribuyeron a la realización del presente estudio.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores de Fibrinógeno (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.....	23
Tabla 2. Valores de Tiempo de Protrombina (s) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	25
Tabla 3. Valores de Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (s) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.....	26
Tabla 4. Valores de Plaquetas ( $\times 10^9/l$ ) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	27
Tabla 5. Valores de Tiempo de Sangría (min) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	28
Tabla 6. Valores de Volumen Medio Plaquetario (fl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	29
Tabla 7. Valores de Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	31
Tabla 8. Valores de HDL-Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	32
Tabla 9. Valores de LDL-Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	33
Tabla 10. Valores de VLDL-Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	34
Tabla 11. Valores de Triglicéridos (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.....	35
Tabla 12. Valores de Homocisteína ( $\mu\text{mol/l}$ ) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. ....	37

## RESUMEN

Con la finalidad de evaluar las variaciones hemostáticas, lipídicas y los niveles de homocisteína, como factores de riesgo cardiovascular, se estudiaron 80 individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 25 y 50 años, y con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 como única patología, que asistieron a la Unidad de Diabetes “Dra. Iris García de Mora”, del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre, durante noviembre 2007 y abril 2008. Se determinaron los valores de fibrinógeno (Fg), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), conteo plaquetario (CP), tiempo de sangría (TS), volumen medio plaquetario (VMP), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), de baja densidad (LDL-C), y de muy baja densidad (VLDL-C), triglicéridos (TG) y homocisteína (Hcys), y se compararon contra los valores de un grupo control de un mismo número de individuos aparentemente sanos, de ambos sexos e igual rango de edad. Para calcular las diferencias estadísticas entre ambos grupos, se aplicó la prueba de ANOVA a un nivel de confiabilidad de 95%. Los resultados obtenidos para el grupo de pacientes diabéticos indicaron hiperfibrinogenemia, con diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ), lo que se interpreta como un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, aunque los valores de los tiempos de coagulación (TP y TTPa) no mostraron variación respecto al grupo control, al igual que la valoración plaquetaria (TS y VMP) que reveló valores promedio dentro del rango de referencia y con diferencias estadísticas no significativas ( $p > 0,05$ ), excepto para el CP que resultó con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Todos los parámetros del perfil lipídico resultaron con variaciones estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ) a excepción del HDL-C que no mostró diferencias estadísticas, permitiendo establecer un estado de dislipidemia y mayor riesgo aterogénico en el grupo experimental. También se encontró aumento de la concentración de homocisteína, con diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ) lo cual presume un riesgo trombótico moderado. De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que la hiperfibrinogenemia, dislipidemia e hiperhomocisteinemia encontradas en el grupo de diabéticos tipo 2, le otorgan mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en comparación con el grupo control

## INTRODUCCIÓN

El sistema hemostático se describe como un mecanismo complejo que en condiciones normales mantiene la sangre fluida circulando por el interior de los vasos sanguíneos. En este sistema intervienen la pared vascular, las plaquetas, las proteínas plasmáticas de la coagulación y de la fibrinólisis, así como también inhibidores y/o reguladores de estos mecanismos. La activación de cada uno de estos elementos ocurre de forma equilibrada, evitando así el desencadenamiento de trastornos hemorrágicos y/o de eventos cardiovasculares, como la trombosis (Dahlbäck, 2000; Mateo y cols., 2001).

Cardiopatía isquémica (CI) es la designación genérica de un grupo de síndromes estrechamente relacionados y consecutivos a isquemia, en el cual se produce un desequilibrio entre el aporte y la demanda cardíaca de sangre oxigenada. La isquemia no solo comprende la insuficiencia de oxígeno (hipoxia, anoxia), sino también la disminución de la disponibilidad de sustratos nutrientes y la eliminación inadecuada de metabolitos. Dado que, en la inmensa mayoría de los casos, existe un estrechamiento o una obstrucción arterial coronaria aterosclerótica, subyacente a la isquemia miocárdica, la cardiopatía isquémica a menudo se denomina arteriopatía coronaria (AC) o cardiopatía coronaria (CC) (Robbins y cols., 1995).

Fisiopatológicamente la isquemia es un déficit de flujo sanguíneo, generalmente segmentario, que aparece ante el incremento de la demanda metabólica cuando falla la capacidad vasodilatadora de las arterias coronarias epicárdicas, lo cual puede deberse a estenosis coronarias, espasmos coronarios y trombosis, entre otros. Todas las enfermedades cardiovasculares (ECV), en especial la cardiopatía isquémica son consideradas un problema de salud pública, ya que constituyen una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental (Velasco y Hernández, 2001).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares causan a nivel mundial, 12 millones de muertes cada año y representan la mitad de las muertes en los Estados Unidos Americanos y otros países desarrollados. Representando la enfermedad cardíaca isquémica aguda, aproximadamente un tercio de todas las muertes en individuos entre los 35 y 64 años (Berlanga, 2002). En Venezuela, al igual que en la mayoría de los países en vías de desarrollo, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad; cifras que no son diferentes de las informadas internacionalmente (Torrealba y cols., 1998; ILIB, 2001; Anuario de Epidemiología y Estadística Vital, 2002).

Estudios epidemiológicos de cohortes de poblaciones sanas, han puesto de manifiesto que la probabilidad de desarrollar una enfermedad coronaria se asocia con determinadas variables clínicas o analíticas. A estas variables, que suponen un mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular, se les denomina factores de riesgo cardiovascular; y son rasgos tangibles que pueden ser usados para pronosticar la probabilidad de desarrollo de una enfermedad. A estos factores se les clasifica en: modificables, es decir, se pueden influir para modificar su curso; y no modificables, en los cuales no existe posibilidad cierta de alterar su desenvolvimiento (Cleroux y Cjenicek, 1990; Fenf y cols., 2001).

Entre los factores modificables más comunes se tienen los siguientes: tabaquismo, hipertensión arterial, alcoholismo, hiperlipidemias y niveles de fibrinógeno. Por otra parte, dentro de los denominados marcadores de riesgo no modificables se citan: la historia familiar, edad y sexo. Existen otros factores de riesgo, como la obesidad y la diabetes (Kannel y cols., 1992; Fuber y cols., 1996). Actualmente se considera que los factores de riesgo clásicos permiten explicar del 50 al 66% de los eventos cardiovasculares, por ello se han ampliado las investigaciones sobre los denominados “nuevos factores de riesgo”, entre los que se encuentra la homocisteína (Hcys) y parámetros hemorreológicos como la viscosidad plasmática (Nárvaez, 2004; Pintó, 2005; Garmendia, 2006).

Diabetes Mellitus (DM) es un término genérico que engloba a un conjunto heterogéneo de enfermedades crónicas de diversas etiologías, generalmente hereditarias; caracterizadas por la comúnmente denominada trípode de la diabetes, es decir, poliuria, polidipsia y polifagia. Sinónimo de diabetes azucarada, diabetes sacarina, diabetes glucémica, entre otros términos, comparten el defecto común de una secreción inadecuada de insulina, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas; así como en la estructura y función de los vasos sanguíneos, o por una sensibilidad o resistencia concomitante de los tejidos diana a la acción metabólica de la misma (Torres de García, 1996).

La palabra diabetes deriva del griego *diabainen*: sifón, según Aretaios de Kappadokia (médico griego, 81 – 138 dC); y la primera descripción de la enfermedad se realizó en el papiro de Ebers (Egipto, 1500 aC). Allen divide la historia de la diabetes en cuatro grandes períodos: el primer período antiguo (1500 aC hasta 1675 de nuestra era), se caracterizó por no diferenciar entre todos los estados poliúricos, por lo que se presume fue confundida con otras enfermedades. Este período finaliza merced a la labor de Thomas Willis, médico inglés, que diferencia en forma taxativa la diabetes mellitus de la diabetes insípida, en el año 1674; iniciándose entonces el segundo período de diagnóstico, que se extiende hasta comienzos del siglo XIX, siendo sus acontecimientos mas destacables la producción de una diabetes experimental, tras la pancreatectomía en animales de laboratorio, realizadas por Bruner en 1682. En el tercer período, que abarca todo el siglo XIX, el tratamiento empírico mediante dietoterapia otorga un beneficio terapéutico y el cuarto período, también conocido como experimental, llega hasta nuestros días, y es de tratamiento efectivo, tras la introducción de la insulina, realizado por Frederick Banting y Charles Best en Toronto, 1921; a lo que continúa la industrialización del producto y su uso masivo en el tratamiento de la enfermedad (Chacín, 1998).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 1985), el National Diabetes Data Group (1992) y el Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2003), clasifican a esta enfermedad, desde el punto de vista clínico, en Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID), definida actualmente como diabetes tipo 1 o juvenil (DMT1); y Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID), o tipo 2 (DMT2). La primera se caracteriza por su aparición súbita a edades tempranas, y la constante hiperglucemia debida a la deficiencia en la producción de insulina, haciéndola proclive a la cetosis. Mientras que la tipo 2 comprende a un grupo predominantemente de adultos obesos, con una característica resistencia a la insulina; a menudo es asintomática y el mantenimiento del estado metabólico se obtiene con dieta o con hipoglucemiantes orales (Chacín, 1998; Tierney y cols., 2001; Rosello, 2003).

La DM queda diagnosticada ante alguna de estas situaciones: 1) Individuos sintomáticos con glicemia en ayunas  $> 126$  mg/dl o con glicemia  $> 200$  mg/dl en cualquier momento del día. 2) Individuos asintomáticos con glicemia en ayunas  $> 126$  mg/dl en mas de una ocasión y 3) Sujetos con glicemia en ayunas  $< 140$  mg/dl, con antecedentes de sospecha y glicemia  $> 200$  mg/dl a las dos horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Chacín, 1998; OMS, 1999).

A lo largo de todo el siglo XX, la diabetes se ha convertido en una de las enfermedades crónicas más preocupantes, y debido al gran número de personas afectadas, la morbilidad conexas, la mortalidad prematura y las repercusiones sociales, representa un problema sanitario mundial de gran alcance epidemiológico (Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2000).

Esta enfermedad requiere tratamiento de por vida y sobre todo, la obtención de un adecuado control metabólico que prevenga la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares que en definitiva condicionan a la misma (Herrera, 1997). La DMNID es la forma clínica más frecuente (80 – 90% de los casos) y se calcula que afecta a un 4% de los individuos adultos, incrementándose esta cifra hasta un 16 a 20% entre los 60

y 80 años; actualmente se predice que la cifra de diabéticos a nivel mundial supera los treinta millones de individuos, más aún, las proyecciones indican que en 2025 la cantidad de personas que padecerán de diabetes en las Américas ascenderá a 64 millones, de las cuales el 62% corresponderá a América Latina y el Caribe (King y cols. 1998; Avilán, 2004).

En Venezuela, la DM ocupa el quinto lugar como causa de muerte (5,5%) y está entre los primeros diez casos de morbilidad (OMS, 2001; MSDS, 2002). Su prevalencia ha variado por décadas, ubicándose en valores de 7,30% en 1966; 2,66% en 1971 y de 2 a 5% para 1985 (OMS, 1985). Según el Plan Nacional de Diabetes, Fenadiabetes y el Anuario Epidemiológico del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (1999), se estima un número de personas con diabetes, que varía entre 460 mil y 1 millón, siendo la mayor prevalencia para el tipo 2 (87,9%), seguida del tipo 1 (10,6%) y los otros tipos (sospechosos, intolerantes, gestacional) 1,5%; su distribución es equitativa entre hombres y mujeres. Para el primer trimestre de 2004 se reportaron 330 casos de DMT2 y 43 de DMT1, teniendo mayor prevalencia entre las edades de 20 a 59 años (Guevara y cols., 2008).

En el estado Sucre, según el programa de prevención y tratamiento (años 1990 – 2000), se registraron 3365 pacientes diabéticos, de los cuales 232 correspondían al tipo 1 (6,9%); 2954 casos eran tipo 2 (87,8%) y 179 (5,3%) correspondían a otros. Mientras que, en la Unidad de Diabetes “Dra. Iris García de Mota” del Hospital “Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre, el registro clínico para esta patología reporta desde su fundación, hasta el tercer trimestre de 2006, un total de 2241 individuos con diagnóstico de DMT2.

El 80% de los diabéticos tipo 2 mueren debido a complicaciones tromboticas, el 75% de estas relacionadas con eventos cardiovasculares y el resto con enfermedades vasculares periféricas y cerebrovasculares. Se ha evidenciado, mediante estudios anatomopatológicos en el diabético, una elevada extensión de lesiones ateromatosas; por

lo que una mejor clasificación de las anomalías lipídicas se convierten en una premisa fundamental para prevenir la cardiopatía isquémica (Calles-Escandon y cols., 1999; OMS, 2003)

En aquellas personas con predisposición genética a DM, se desarrollan múltiples factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial sistémica (HTA), aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertrigliceridemia, generalmente varios años antes de la enfermedad. En consecuencia, el proceso aterosclerótico se inicia antes de la manifestación clínica del trastorno metabólico. Todas las formas de enfermedad cardiovascular son de 2 a 8 veces más comunes en pacientes diabéticos comparados con la población en general; de hecho, más del 65% de los pacientes diabéticos fallecen como resultado de una enfermedad isquémica u otras patologías cardiovasculares (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 2000; Wascher, 2001; Martínez y cols., 2002; Redberg y cols., 2002; Roeters y cols., 2002).

En la diabetes tipo 2 se detectan niveles aumentados de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que tienen un perfil altamente aterogénico e inducen a elevaciones del colesterol total, el cual se incrementa en pacientes con deficiente control glucémico debido al acúmulo de LDL, las cuales son las lipoproteínas más importantes en el transporte plasmático del colesterol, y está claramente establecido la relación existente entre ellas y el desarrollo de aterosclerosis, ya que lesionan directamente el endotelio arterial y alteran la composición bioquímica de la membrana celular, facilitando la proliferación de las células del músculo liso arteriolar y la acumulación de los lípidos; lo contrario ocurre con las HDL, las cuales intervienen en el transporte del colesterol desde las células periféricas hasta el hígado, para su catabolismo y eliminación del organismo (Steinberg y cols., 1995; Betteridge, 1997).

En comparación con la población no diabética, el aumento de los triglicéridos, en la DMT2, es moderado, mientras que el descenso de las concentraciones de HDL-

colesterol es del orden de un 10 a 20%. Tanto la sobreproducción hepática de VLDL como su menor aclaramiento, debido a la disminución de la actividad de la enzima lipoproteínlipasa, contribuyen a la hipertrigliceridemia; la cual ha sido descrita por numerosos autores como otro factor de riesgo de enfermedad coronaria en diabéticos (Laakso y cols., 1993; Abrams, 2002).

Aunque la etiología de la aterosclerosis en la DMT2 es evidentemente multifactorial, las dislipidemias desempeñan un papel importante en este proceso, en el que también parecen estar involucrados algunos factores hemostáticos como las plaquetas, el fibrinógeno y el sistema fibrinolítico. Alteraciones de la coagulación y plaquetarias, como aumento de sus propiedades de adhesividad y agregabilidad en la diabetes, explican el estado de trombofilia que contribuyen con el proceso aterosclerótico (Morrish y cols., 1991; Colwell, 1993; Pérez y cols., 2004).

Se ha demostrado que cada una de las variables consideradas como factores de riesgo cardiovascular no sólo aumenta de manera individual el riesgo de padecer enfermedad cerebro-vascular (ECV), sino que además existe un factor sinérgico complementario que potencia la acción entre ellas; es por eso que existen una serie de reacciones anormales íntimamente relacionadas con la lesión vascular, que a su vez están asociadas con un desequilibrio en el endotelio vascular y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico. En este particular han sido señalados los agregados plaquetarios, la formación de fibrina y la fibrinólisis como eventos fundamentales que favorecen dicho proceso (Guerra y cols., 2002; Narváez, 2004).

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

los cambios hemostáticos y hemorreológicos en el diabético dependen del grado de hiperglucemia, de los niveles de fibrinógeno y del estado de coagulabilidad.

Otros estudios señalaron que el nivel de fibrinógeno constituye una condición esencial en el estadio temprano de la evolución de la aterosclerosis (Ridker y Hennekens, 1991); igualmente el estudio “Northwick Park Heart”, demostró que individuos que sufrieron muerte cardiovascular tenían un nivel de fibrinógeno promedio superior y estadísticamente significativo, con respecto a quienes no sufrieron este tipo de muerte. En ese mismo sentido, Heinrich y cols. (1994) demostraron que los pacientes con bajas concentraciones de fibrinógeno tenían un riesgo reducido de sufrir enfermedad coronaria, aún cuando tuvieran altas concentraciones de colesterol-LDL. Estos resultados han permitido sugerir que el fibrinógeno constituye uno de los factores de riesgo más importantes, con un valor predictivo mayor que el del colesterol para la enfermedad cardiovascular (Stec y cols., 2000; Roeters y cols., 2002).

Folsom (1999), señaló que existe una relación independiente entre el fibrinógeno y la insulina en personas no diabéticas, así como un aumento del nivel de esta proteína cuando el individuo desarrolla diabetes, por lo que puede establecerse una asociación entre la hiperfibrinogenemia y el riesgo de complicaciones vasculares (Bruno y cols., 2001; Toro y cols., 2005).

Desde el punto de vista molecular, el fibrinógeno es una glicoproteína dimérica y soluble, compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas que le otorgan una elevada masa molar. Se sintetiza en el hígado y por acción de la trombina, en el desarrollo del sistema de la coagulación, se transforma en fibrina, coagulando la sangre y ocasionando la formación del trombo, principal causante de los accidentes cerebrovasculares (Lorenzatti y cols., 1999). En la población sana el nivel plasmático de esta proteína se ubica entre 200 y 400 mg/dl. Valores superiores a 300 mg/dl aumentan la viscosidad sanguínea lo cual, como factor hemorreológico, favorece el aumento de la incidencia de eventos aterotrombóticos (Paterno, 2000). Se describen diversos factores asociados con

elevados niveles de fibrinógeno, entre otros, los procesos inflamatorios e infecciosos, la edad, el tabaquismo, el alcoholismo, la HTA, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la resistencia a la insulina (Poli y cols., 2000; Stec y cols., 2000).

La interacción entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular es múltiple; encontrándose que el descontrol metabólico permite la glucosilación de las proteínas que por diversas vías conducen a deterioro tisular. Esta condición tiene la propiedad de incrementar el potencial aterogénico de diversos factores sanguíneos, pudiéndose observar variaciones en los valores plaquetarios y hemostáticos (Garay y cols., 2002; Redberg y cols., 2002). Se ha propuesto como explicación de ello que la superficie cubierta por fibrinógeno aumenta la adherencia y agregabilidad plaquetarias; así la hipercoagulabilidad y las anomalías fibrinolíticas participan de manera importante, en el desarrollo de complicaciones vasculares en pacientes con DM2 (Yamada y cols., 2000; Jen y Lin, 2001).

Muchos autores coinciden en la actualidad en que la diabetes por si misma es un estado de hipercoagulabilidad, lo cual se basa en numerosas investigaciones sobre la enfermedad y el mecanismo de la coagulación que demuestran el aumento del fibrinógeno y de la actividad de los factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y von Willebrand, así como de los marcadores de activación de este sistema. Además se han demostrado alteraciones en el sistema fibrinolítico; constituyéndose en elementos predictivos de aterosclerosis coronaria y factores de riesgo para los eventos cardiovasculares. Esta asociación apoya que los pacientes con diabetes desarrollan con mayor frecuencia complicaciones cardiovasculares que la población sana (Nobukata y cols., 2000; Gosk-Bierska, y cols., 2002; Caunedo, 2005).

Además de la cuantificación de plaquetas y fibrinógeno, el aumento de la actividad de la coagulación es medido en el laboratorio mediante las pruebas: Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa). Tongji (1998) encontró, en pacientes con DM2, un aumento en la concentración de fibrinógeno,

además de un acortamiento en los tiempos de coagulación (TP y TTPa), lo cual podría estar contribuyendo con el estado de trombofilia. Estos hallazgos bien definen un estado de hipercoagulabilidad como un desbalance del sistema de la coagulación que deriva en trombosis debido a un incremento de la actividad de los elementos procoagulantes y de la viscosidad plasmática (Kannel, 1997; Hypercoagulable State Practice Guidelines, 2005; Hassel, 2007).

Las plaquetas cumplen un rol importante en el proceso hemostático normal, cuando se interrumpe la continuidad endotelial de un vaso o cuando el endotelio es disfuncionante y ha perdido sus propiedades antitrombóticas, las plaquetas se adhieren a la pared vascular y liberan agentes protrombóticos que van a facilitar el crecimiento y consolidación del trombo. Diversas patologías pueden inducir hiperagregación plaquetaria y generar un proceso trombótico, tales como la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica y el síndrome de plaquetas pegajosas, incluso los señalan como una causa frecuente de trombofilia, de ahí que el estudio de su funcionalidad parezca potencialmente útil como marcador de aterotrombosis (García y cols., 2001; Ruiz y cols., 2002). Igualmente, en una placa aterosclerótica fisurada, ocurre activación y agregación plaquetarias por contacto con sustancias de la pared vascular, fundamentalmente colágeno, esto conduce a la formación de un trombo obstructivo (Mammen, 1995).

El volumen medio plaquetario es otro parámetro medible en pacientes que han sufrido enfermedad isquémica aguda. Se han encontrado grandes plaquetas inmediatamente después de una obstrucción coronaria, las cuales son más reactivas que las plaquetas normocíticas (Martin, 1991).

La trombosis, como enfermedad vascular, es una entidad multifactorial que resulta de la interacción entre factores genéticos y factores adquiridos, que actúan como agentes predisponentes a padecerla. Entre los factores genéticos se encuentran: mutación del factor V de la coagulación, deficiencia de antitrombina III, deficiencia funcional de

proteína C y proteína S, niveles elevados de factor VIII y la hiperhomocisteinemia, que a su vez puede ser causada por la alteración de la enzima metilen-tetrahidrofolato-reductasa, variante alélica del gen de la protrombina. Entre los adquiridos están: formación de anticuerpos antifosfolipídicos y/o anticoagulante lúpico, síndromes mieloproliferativos y la hiperhomocisteinemia causada por deficiencias nutricionales (Mandel y cols., 1996; Bertina, 1999).

Se mencionó anteriormente que la hiperhomocisteinemia se describe como un nuevo marcador de riesgo cardiovascular, incluso independiente de los otros factores clásicos (Boushey y cols., 1995; Taylor y cols., 2000; San Juan y cols., 2001). Recientes estudios confirman que un moderado aumento de la concentración plasmática de Homocisteína (Hcys), está relacionado en forma lineal, con un aumento de riesgo de aterosclerosis y trombosis, asociándose entonces a la hiperhomocisteinemia con mayor riesgo de enfermedad coronaria y ateropatía periférica (De la Calle y cols., 2001; Passaro y cols., 2003; Rivara, 2006).

La homocisteína es un aminoácido con un grupo sulfidrilo terminal que se produce en vertebrados durante la conversión metabólica de la metionina, la cual es un aminoácido esencial cuya única fuente para el organismo es la dieta. Está contenida en las proteínas de origen animal y en menor proporción en alimentos vegetales. Fue descrita por primera vez por Butz y Du Vigneaud en 1932, aunque su determinación en el humano no fue propuesta hasta 1962, cuando Carson y Neil descubrieron concentraciones altas de Hcys en la orina de niños con retraso mental, debido a defectos de la enzima que bloquea el metabolismo del aminoácido (Córdova y cols., 1998; Lorenzatti y cols., 1999; Federman y Kirsner, 2001).

La Hcys es metabolizada a través de dos vías; la vía de la remetilación, la cual permite la recuperación de metionina, mediante un proceso catalizado por la enzima metioninasintetasa y dependiente de la vitamina B<sub>12</sub> y del N<sub>5</sub>-metil-tetrahidrofolato que actúa como cofactor y como dador de grupos metilo; y la vía de la transulfuración, que

representa la alternativa, en el caso que no se requiera recuperación de la metionina, por exceso en el organismo de ésta; en éste proceso la metionina se une a la serina y se transforma en cisteína, que es eliminada por la orina. Esta segunda vía depende de la enzima cistationa- $\beta$ -sintetasa, con la vitamina B<sub>6</sub> como cofactor (Miner y cols., 1997; Welch y Loscalzo, 1998; Matadamas, 2003). En el plasma la Hcys se presenta de tres formas: como homocisteína libre reducida (2 a 3%), unida a una proteína (70%) y un 30% en sus formas oxidadas disulfuro: Hcy dimérica y dímeros cisteína-Hcys. Cuando se habla de homocisteína total se refiere a las tres formas mencionadas (Refsum y cols., 1997; Marcos, 2001).

En 1969, McCully describió alteraciones anatomopatológicas en sujetos con hiperhomocisteinemia que incluían la proliferación de músculo liso, estenosis arterial progresiva y trastornos hemostáticos. Este investigador propuso, junto con Wilson, que el incremento moderado y sostenido en el tiempo, podría contribuir al desarrollo de la aterosclerosis en adultos (Comisión de nuevos factores de riesgo, 2001). La hiperhomocisteinemia se debe generalmente a defectos congénitos, por mutaciones a nivel de los genes para las enzimas cistationa- $\beta$ -sintetasa o de la metileno-tetrahidrofolato-reductasa, o también por deficiencias nutricionales de los cofactores (Seligssohn y Lubetsky, 2001; Kim y cols., 2001; Conard y cols., 2003). Fueron Wilcken y Wilcken (1976), quienes mostraron en un estudio epidemiológico, la correlación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad coronaria precoz, iniciándose así la proliferación de estudios comparativos al respecto.

El mecanismo por el cual la homocisteína constituye riesgo cardiovascular no está del todo aclarado, se piensa que su papel patogénico está relacionado con su efecto sobre el sistema de la coagulación y la resistencia del endotelio a la ateromatosis; pudiendo interferir también con las funciones vasodilatadoras y antitrombóticas del óxido nítrico. Este efecto lo provoca mediante diversas acciones como: provocando hiperplasia de las células musculares lisas, aumento del tejido conectivo extracelular, degradación del glicocálix vascular y de la membrana basal, activación de factores de la coagulación,

estimulación de tromboxanos plaquetarios, disminución de la producción de óxido nítrico, antiagregantes del endotelio y de la funcionalidad del complejo proteína C-S (Ellen y cols., 1996; Tawakol y cols., 1997; Hernández y cols., 2001; Reyna-Villasmil y cols., 2003) Por lo general, en los pacientes con elevaciones moderadas de Hcys, la aterosclerosis comienza a manifestarse en la tercera o cuarta décadas de la vida, con la presencia de enfermedad coronaria prematura y episodios de trombosis venosa o arterial recurrentes (Rivara, 2006).

Otros estudios publicados, sobre el papel de la Hcys en la patogénesis de las vasculopatías en pacientes con síndromes coronarios, coinciden con los anteriores al establecer que la Hcys promueve la aterogénesis a través de un mecanismo oxidativo, en el que se produce un aumento de especies reactivas del oxígeno que interfieren con la disponibilidad de óxido nítrico. La respuesta pobre a la acetilcolina, uno de los mensajeros que activan a la óxido-nítrico-sintetasa, se revierte con la vitamina C, importante antioxidante que neutraliza al radical libre anión superóxido. Este interacciona con el óxido nítrico formando peroxinitrito, que es un producto tóxico (Loscalzo, 1996; Tawacol y cols., 1997; Kanani y cols., 1999; Fischer y cols., 2000). A través de este mecanismo oxidativo, la hiperhomocisteinemia produce alteraciones que conducen a la arterosclerosis y a la oclusión trombótica de las arterias, entre las que se pueden mencionar: lesión de las células endoteliales, alteración de la función plaquetaria y de los factores de la coagulación (Lentz y cols., 1996) y oxidación de las LDL (Heinecke y cols., 1993).

La hiperhomocisteinemia, como hallazgo clínico, puede ser provocada por: deficiencias hereditarias y/o adquiridas de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>), cobalamina o folatos; por disminución del metabolismo renal y eliminación urinaria de los metabolitos de la Hcys y/o por la ingesta excesiva de proteínas (Van den Berg y Boers, 1996). Se describen valores mayores en fumadores, y en proporción al número de cigarrillos consumidos por día. De igual forma, los valores de Hcys son más elevados en el hombre que en la mujer y, a su vez, son mayores en la mujer posmenopáusica que en la

premenopáusicas. Esta diferencia podría deberse a un efecto hormonal o estar relacionada con una mayor masa muscular y valores más elevados de creatinina en el hombre. La Hcys plasmática aumenta también con la edad, lo que puede ser consecuencia de una disminución de los niveles de cofactores enzimáticos o al deterioro de la función renal, entre otros. Mientras que, en individuos con actividad física constante los valores de Hcys suelen ser más bajos (Wouters y cols., 1995; Lozano, 1996).

La incidencia de diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular han aumentado significativamente en los últimos años, y se estima un incremento importante para los venideros. En Venezuela, la diabetes y las complicaciones cardiovasculares representan unas de las principales causas de mortalidad nacional, con una tasa de 23,8 por 1 000 000 de habitantes, con la mayor frecuencia entre los 45 y 65 años de edad; constituyéndose, desde el punto de vista epidemiológico en un problema de salud pública (OMS, 2001), que afecta a todas las sociedades por igual, es por esta razón que los estudios que persiguen la detección precoz de factores de riesgo son importantes dentro de cualquier programa de control para dicha enfermedad, por cuanto facilitan la planificación, ejecución y evaluación de programas sanitarios en las comunidades.

Tomando en cuenta que la diabetes está asociada a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo esta última la principal causa de mortalidad en los diabéticos (Standards of medical care for patients with diabetes mellitus, 2003) y conociendo la relación entre diversos factores de riesgo y el desarrollo de dichas enfermedades, se consideró importante la realización de la presente investigación, cuyo objetivo general planteó la evaluación de parámetros hemostáticos, lipídicos y de los niveles de homocisteína, como indicadores de riesgo trombótico, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que asistieron a la unidad de diabetes “Dra. Iris García de Mota” del hospital especial “Dr. Julio Rodríguez”, de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, contribuyendo así al conocimiento de los mecanismos trombofílicos en estos y al mejoramiento de su manejo clínico.

## **METODOLOGÍA**

### **Población**

La muestra poblacional estudiada estuvo constituida por un grupo de 80 pacientes adultos, con edades comprendidas entre 25 y 50 años, de ambos sexos, al que se denominó “grupo experimental”. Todos con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, evolución menor a 5 años y atendidos en la unidad de diabetes “Dra. Iris García de Mota”, del hospital especial “Dr. Julio Rodríguez”, de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante noviembre 2007 a abril 2008. Conjuntamente se seleccionaron 80 individuos aparentemente sanos, con igual rango de edad y de ambos sexos, que representaron el “grupo control”.

### **Criterios de selección de la población**

El grupo experimental incluyó todos aquellos individuos con diagnóstico clínico de DMT2 como única patología; mientras que para la selección del grupo control se excluyeron individuos con diagnóstico previo de cualquier tipo de diabetes u otras enfermedades, así como la presencia manifiesta de factores de riesgo cardíaco como hipertensión arterial, dislipidemias, tabaquismo, trastornos hemostáticos y/o de sangramiento y tratamiento anticoagulante u otros fármacos (Guba y cols., 1996).

### **Normas de bioética**

A cada uno de los participantes se les aplicó una encuesta de datos personales que incluían antecedentes clínico-epidemiológicos (Apéndice 1), y se les informó detalladamente acerca de los objetivos de la presente investigación. Seguidamente se les solicitó consentimiento escrito de inclusión en el estudio, mediante la firma de una declaración de voluntario (Apéndice 2), dando de esta forma cumplimiento a los lineamientos (código de ética) que establece la Organización Mundial de la Salud para

estudios en humanos, según la declaración de Helsinki (Oficina Panamericana para la Salud, 1990; Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 1993).

### **Obtención y procesamiento de muestras**

Previamente a la toma de muestras, cada integrante de los grupos estudiados cumplió un ayuno de al menos 12 horas, para evitar cualquier fuente de variación alimentaria de los metabolitos a evaluar, principalmente los lipídicos y la homocisteína (Fortín y Genest, 1995).

Con jeringas descartables, se recolectaron muestras de 13 ml de sangre por punción venosa de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. De éste volumen 4,5 ml fueron añadidos en un tubo de ensayo plástico con 500 µl de citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante (proporción 1:9), para la determinación de los parámetros hemostáticos: Fibrinógeno (Fg), Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa). En un tubo de ensayo seco y estéril se agregaron 3,5 ml de sangre para la determinación de Colesterol Total (CT), Triglicéridos (Tg) y HDL-Colesterol (HDL-C); los 5 ml restantes fueron colocados en un tubo plástico con 50 µl de una solución de EDTA-K<sub>3</sub> al 10%, en proporción 1 mg/ml, para el Contaje de Plaquetas (CP), determinación del Volumen Medio Plaquetario (VMP) y la cuantificación de Homocisteína (Hcys). Seguidamente a la extracción sanguínea, a cada individuo se le aplicó la prueba Tiempo de Sangría (TS) para la evaluación funcional de las plaquetas.

Los tubos plásticos con las muestras de sangre citratadas fueron centrifugados inmediatamente a 3000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga Dynac Clay Adams Brand modelo 42101; todos los plasmas sobrenadantes fueron separados con pipetas Pasteur y trasvasados a tubos plásticos para su procesamiento inmediato. Mientras que los tubos de ensayo con las muestras sin anticoagulante, permanecieron en reposo por aproximadamente 20 minutos, tiempo suficiente para que se produjera la coagulación de

la sangre e inicio de la retracción del coágulo, al cabo del cual se procedió a centrifugar bajo las mismas condiciones que las muestras anteriormente descritas; todos los sueros sobrenadantes fueron separados con pipetas Pasteur y vertidos en tubos de ensayo limpios para ser procesados seguidamente.

Los tubos plásticos con las muestras sanguíneas anticoaguladas con EDTA-K<sub>3</sub>, una vez tomado el volumen requerido para la cuantificación plaquetaria y medición del VMP, fueron igualmente centrifugados y los plasmas obtenidos se conservaron almacenados, siguiendo las recomendaciones del método a aplicar, a una temperatura de -20°C para su posterior procesamiento (Malinow y cols., 1999).

## **Determinaciones. Métodos y técnicas**

### **Cuantificación de Fibrinógeno y Tiempo de Protrombina**

Se aplicó el método TP-Fg recombinante, en el cual una tromboplastina de alta sensibilidad, basada en el factor tisular recombinante de conejo, relipidado en una mezcla de fosfolípidos sintéticos y combinados con cloruro cálcico, se añadieron a 100 µl de plasma, desencadenando así la activación del mecanismo de la coagulación por la vía extrínseca. Esta reacción resulta en la conversión del fibrinógeno en fibrina, con la formación de un gel sólido. El tiempo que transcurre en desarrollarse es medido en segundos, y representa el tiempo de protrombina; que para un plasma control normal debe producirse entre 11,0 y 14,0 segundos. El fibrinógeno es cuantificado relacionando la absorbancia o dispersión de la luz producida durante la formación del coágulo con un calibrador; se establecen como valores de referencia para éste método de 200 a 400 mg/dl (Kordich y cols., 1990).

### **Tiempo de Tromboplastina Parcial activada**

Se determinó mediante el ensayo TTPa-sílica liofilizada, en el cual un activador de contacto (sílica) estimula la activación del factor XII de la coagulación, iniciando el desarrollo de éste sistema por un mecanismo intrínseco, a la vez que proporciona una superficie de reacción ideal, que permite actuar funcionalmente al quinínógeno de alto peso molecular y a la calicreína como cofactores. Los fosfolípidos plaquetarios requeridos para la formación de los complejos que activarán al factor X y a la protrombina, son sustituidos en la prueba mediante la adición de cefalina. La siguiente adición de cloruro de calcio desencadena las reacciones posteriores, que culminarán con la gelificación del plasma en estudio. Un plasma control normal desarrolla éste proceso en un tiempo que varía entre 25,0 y 35,0 segundos (Kordich y cols., 1990).

### **Contaje de Plaquetas y VMP**

Las muestras sanguíneas con EDTA-K<sub>3</sub>, fueron muy bien mezcladas por inversión suave en un rotador mecánico, a fin de lograr una distribución homogénea del anticoagulante y de los elementos formes. Estas determinaciones se realizaron electrónicamente mediante el uso de un autoanalizador hematológico marca Coulter-Counter, modelo JT; el cual se basa en el recuento de impulsos eléctricos y análisis del volumen celular, al fluir estas a través de las aberturas de un sistema de multicanales, las señales eléctricas son captadas por un sistema detector que automáticamente realiza los cálculos de las diferentes concentraciones celulares y sus tamaños, que finalmente son impresos numéricamente. Se tomaron como valores de referencia el rango de 150 a 400 x 10<sup>9</sup>/l y 6,5 a 12,0 fl para el contaje plaquetario y VMP respectivamente (Beesman, 1995).

### **Tiempo de Sangría**

Esta prueba mide el tiempo que tarda en detenerse un sangramiento provocado en el laboratorio bajo condiciones técnicas estandarizadas. Se aplicó el método de Mielke,

utilizando el dispositivo de Simplate II<sup>®</sup> (Babson y Babson, 1984), el cual consiste en practicar una incisión superficial en el antebrazo, a través de un sistema doble de hojillas que dispone el dispositivo; al activarse un gatillo disparador se producirán dos pequeñas heridas de 5 mm de longitud por 1 mm de profundidad cada una, realizando la medición por duplicado y de manera simultánea. Durante la prueba se mantiene una presión constante mediante la aplicación de un esfigmomanómetro fijo a 40 mmHg. Una vez practicada la incisión se comienza a medir con un cronómetro el tiempo de sangrado desde su inicio hasta su detención. En condiciones normales el tiempo de sangría por éste método debe ubicarse entre 2,3 a 7 minutos (Vizcargüenaga y Kordich, 1990).

### **Determinación de Colesterol Total**

Se empleó un método enzimático y colorimétrico descrito por Allain y cols. (1984), que consiste en la hidrólisis del colesterol esterificado por acción de la colesterol esterasa para producir colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre es oxidado por acción de la enzima colesterol oxidasa, con producción de colesterol-3-ona y peróxido de hidrógeno, éste reacciona con 4-aminoantipirina/fenol e hidroxibenzoato de sodio en presencia de peroxidasa, para producir un complejo coloreado denominado quinoneimina. La intensidad de color rojo producido es directamente proporcional a la concentración de colesterol en la muestra, cuando se determina su absorbancia a 520 nm. Los valores esperados por éste método se clasifican como: deseable < 200 mg/dl, límite de 200 a 239 mg/dl y alto > 240 mg/dl.

### **Determinación de HDL-Colesterol**

Este parámetro se midió utilizando un sistema de dos reactivos homogéneos para la selectiva medida en suero o plasma de HDL-Colesterol, en presencia de otras partículas lipoproteicas. La técnica comprende dos fases; en la primera, el colesterol libre en lipoproteínas no HDL-C, es solubilizado y consumido por la colesterol oxidasa, la peroxidasa y DSBmT, para generar un producto final incoloro. En la segunda fase, un selectivo detergente solubiliza las lipoproteínas HDL y el HDL-Colesterol es liberado

para reaccionar con la colesterol esterasa, la colesterol oxidasa y un sistema de cromógenos para producir un complejo azulado, cuya intensidad, medida a una absorbancia de 600 a 700 nm, es directamente proporcional a la concentración de HDL-C presente en la muestra. Se consideran normales aquellos valores entre 40 a 60 mg/dl.

#### **Determinación de LDL-Colesterol**

Los niveles de estas lipoproteínas se estimaron mediante el método indirecto propuesto por Friedewald y cols. (1982), que aplica una fórmula matemática en donde  $LDL-C = \text{Colesterol Total} - HDL-C - \text{Triglicéridos}/5$ . Esta fórmula pierde validez cuando hay hipertrigliceridemia (mayor a 400 mg/dl) y en presencia de quilomicrones o  $\beta$ -lipoproteínas de muy baja densidad. Los valores de referencia son menores a 150 mg/dl.

#### **Determinación de VLDL-Colesterol**

Similar al anterior parámetro descrito, el valor de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), se determinó mediante la aplicación de un cálculo matemático que establece que  $VLDL = \text{triglicéridos}/5$ ; considerándose como referencia aquellos valores de 10 a 36 mg/dl.

#### **Determinación de Triglicéridos**

Se utilizó el método enzimático de la Glicerol-Fosfato-Oxidasa (GPO), descrito por Eggstein y Kreutz (1987), en el cual los triglicéridos presentes en el suero son hidrolizados por acción de la lipasa microbial en glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por adenosina-5-trifosfato (ATP) en glicerol-3-fosfato (G3P), reacción catalizada por la glicerolquinasa (GK). El G3P se oxida a fosfato dihidroxiacetona (DAP) en presencia de la enzima glicerol fosfato oxidasa (GPO), para producir peróxido de hidrógeno, el cual oxida al cromógeno compuesto de sal sódica de n-etilo-n-sulfohidroxipropilo-n-toluidina (TOOS), y 4-aminoantipirina en presencia de peroxidasa. El resultado es una coloración roja de quinoneimina, cuya intensidad es

directamente proporcional a la concentración de triglicéridos, cuyos valores se ubican en el rango comprendido entre 36 a 165 mg/dl.

### **Determinación de Homocisteína (Hcys)**

Frantzen, en 1988, introdujo el inmunoensayo para la medición de Hcys por el método de ELISA y posteriormente introdujo el Inmunoensayo de Polarización de la Fluorescencia (FPIA), el cual se basa en la medición del cambio de la polarización fluorescente que va a tener lugar al ocurrir una reacción inmunológica; la medida de éste cambio permite la determinación de la concentración de una sustancia dada en una muestra (Williams y Maggiore, 1999).

El ensayo IMx-Hcys para la determinación de homocisteína plasmática total está basado en la técnica de FPIA; donde la Hcys en su forma disulfurada, y unida a proteínas, es reducida a Hcys libre, por el uso de ditrioteitol (DTT); ésta, a su vez es convertida enzimáticamente a S-adenosil-L-Hcys (SAH), por acción de la SAH-hidrolasa y S-adenosil-cisteína marcada con fluoresceína. Se tomaron como valores de referencia los propuestos para Abbott Laboratories (2001) por Selhub y cols. (1999) que van de 5 a 15  $\mu\text{mol/l}$ .

Las determinaciones del perfil lipídico se realizaron en un equipo automatizado marca Olympus AU600, se introdujo el uso de calibradores en todos los casos (Manual de Olympus Analyzer, 2005); mientras que los parámetros hemostáticos (Fg, TP y TTPa) se determinaron en un coagulómetro marca Instrumentation Laboratory modelo ACL100/1000 Series. Estas determinaciones se practicaron por duplicado, a fin de determinar que la diferencia obtenida entre los valores permitiera considerarlos como aceptables (Grupo CLAHT, 1990).

## **Análisis Estadístico**

Los resultados obtenidos fueron sometidos a una prueba estadística de análisis de varianza simple (ANOVA), a un nivel de confiabilidad del 95%, efectuada sobre las variables en estudio (Fibrinógeno, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial activada, Plaquetas, Volumen Medio Plaquetario, Colesterol Total, Triglicéridos, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, VLDL-Colesterol y Homocisteína), a fin de determinar la existencia de diferencias estadísticas entre el grupo experimental (diabéticos tipo 2) y el grupo control (Sokal y Rohlf, 1981).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se presentan los valores medios, desviación estándar y rango, obtenidos para el fibrinógeno (mg/dl) en diabéticos tipo 2 y el grupo control, donde se observa que existen diferencias altamente significativas ( $p < 0,01$ ) entre los grupos evaluados. El grupo experimental presentó un valor promedio por encima del rango superior de referencia, lo cual coincide con un estado de hiperfibrinogenemia, considerado actualmente como un predictor de carácter independiente en el desarrollo de enfermedad vascular, además de su papel como proteína reactante en la fase aguda de los procesos inflamatorios.

Tabla 1. Valores de Fibrinógeno (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (mg/dl)	DS	Rango (mg/dl)	Fs
DMT2	80	488,2	139,5	203 - 890	87,36***
Control	80	311,8	43,2	203 – 395	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,01$ )

La evidencia de que la hiperfibrinogenemia representa un factor de riesgo cardiovascular se ha ido consolidando en los últimos años, y dado a que inclusive ha llegado a conferírsele un valor predictivo importante, su estudio en diabéticos es de especial interés dado el mayor riesgo en estos pacientes de padecer estas complicaciones (Ernst y cols., 1990).

Yamada y cols. (2000) demostraron que los niveles de fibrinógeno suelen encontrarse aumentados en pacientes diabéticos y con enfermedad arterial, existiendo cierta asociación con variables indicadoras del control metabólico, del perfil lipídico y obesidad. Este incremento tendría un papel importante en el desarrollo de la enfermedad

arterial; confirmándose así que el fibrinógeno está implicado en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, Le y cols. (2000) también demuestran valores aumentados de fibrinógeno en diabéticos tipo 2, sin signos clínicos de micro y/o macroangiopatías aparentes, aún cuando tuvieran buen control de sus glicemias por tiempo prolongado.

Múltiples estudios prospectivos han identificado una asociación entre la concentración plasmática del fibrinógeno y la enfermedad coronaria (Stec y cols., 2000); inclusive se ha indagado su implicación, junto a otros parámetros hemostáticos, en el desarrollo de esta patología en pacientes con diabetes; sin embargo, no se ha demostrado la alteración de estos parámetros y su asociación con el control glicémico de este tipo de pacientes. Si el fibrinógeno representa el mayor determinante de la viscosidad plasmática, e induce a la agregación reversible de los hematíes, el estado de hiperfibrinogenemia, al aumentar la viscosidad y reducir el flujo sanguíneo, actuará como un predisponente a eventos cardiovasculares, a causa de su efecto potencial sobre el proceso de aterogénesis, trombogénesis e isquemia distal por estenosis u oclusiones aterotrombóticas (Villaverde, 1994; Woodward, y cols., 1999; Nárvaez, 2004).

Al relacionar lo antes expuesto con los resultados obtenidos en el presente estudio, se podría considerar que el grupo experimental presenta mayor probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica en comparación con el grupo control. La asociación entre hiperfibrinogenemia y complicaciones angiopáticas en diabéticos está más que demostrada; aunado a esto se ha establecido que la hiperglicemia crónica produce un fibrinógeno glicosilado más resistente a la fibrinólisis, esto conlleva a aplicar estrategias terapéuticas efectivas para disminuir el fibrinógeno, como lo son la reducción de peso, el control adecuado de la glicemia, de los lípidos y de la presión arterial (García de los Ríos y Durruty, 1999). Además de la profilaxis de procesos infecciosos intercurrentes, que están asociados con incrementos claros de fibrinógeno en plasma, significando un riesgo adicional para la progresión de las complicaciones vasculares (Garay y cols., 2002).

Valores aumentados de fibrinógeno están relacionados con un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, que es la tendencia de la sangre a coagular más rápidamente de lo normal, pudiendo favorecer la aterotrombosis intravascular y el desarrollo de trombosis; esta situación es evaluada en el laboratorio mediante pruebas de entrada como el Tiempo de Protrombina y el Tiempo de Tromboplastina Parcial activada. Tongji (1998) reportó en pacientes con DMT2 además de un aumento en los niveles de fibrinógeno, resultados de TP y TTPa acortados, sugiriendo que los mismos podrían estar contribuyendo con el estado de trombofilia en estos pacientes; sin embargo, Nijidji (2001) no halló diferencias significativas en los valores de fibrinógeno y los tiempos de coagulación (TP y TTPa) en el mismo tipo de pacientes, respaldando la propuesta de Folsom y cols. (1997), quienes indican que la evidencia probable del papel que juegan los factores hemostáticos en el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria es muy limitada e inconsistente.

En éste estudio el análisis estadístico demuestra que no existen diferencias significativas ( $p>0,05$ ) para las pruebas de coagulación aplicadas al comparar los resultados obtenidos entre ambos grupos estudiados, inclusive sus valores promedio se ubicaron dentro del rango de referencia considerado para un control normal (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Valores de Tiempo de Protrombina (s) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (s)	DS	Rango (s)	Fs
DMT2	80	12,1	0,9	10,1 -18,0	1,88ns
Control	80	12,4	1,4	11,0 – 14,0	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; ns: no significativo ( $p>0,05$ )

Tabla 3. Valores de Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (s) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (s)	DS	Rango (s)	Fs
DMT2	80	30,5	3,5	24,6 – 42,0	0,57ns
Control	80	30,1	2,9	26,0 – 36,7	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; ns: no significativo ( $p > 0,05$ )

Estos resultados permiten inferir que la actividad de los factores plasmáticos de la coagulación, evaluados por ambas pruebas en la población estudiada, es normal, pudiendo esto significar que la posibilidad de desarrollar trombosis por esta causa, es decir, por una hiperactivación del sistema de la coagulación, producto del aumento de la viscosidad plasmática establecida por la hiperfibrinogenemia presente, no se ha presentado para el momento del estudio. Hallazgos similares fueron señalados por Bae y cols. (2003), quienes realizaron un estudio para analizar irregularidades de la viscosidad de la sangre en diabéticos y encontraron diferencias estadísticas significativas para los valores de fibrinógeno, no así para el TP y TTPa.

Igualmente Lena y Raymondo (2007), quienes describieron en pacientes con DMT2 que el factor procoagulante fibrinógeno estaba aumentado en forma estadísticamente significativa, sosteniendo que el desbalance hemostático en diabetes puede causar hipercoagulabilidad y contribuir al incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular; sin embargo el TP en ese mismo estudio no mostró alteraciones significativas. Aunque la población diabética estudiada comúnmente está medicada con hipoglicemiantes orales o normolipemiantes, que afectan el funcionalismo hepático, su acción no llegó a perturbar la síntesis ni la actividad de los factores involucrados en ambas pruebas de coagulación, manteniendo un nivel hemostático efectivo de los mismos.

En la diabetes, además de las alteraciones de la coagulación, también se describen alteraciones plaquetarias que explican el estado de trombofilia característico de este trastorno. Las alteraciones en las plaquetas se refieren principalmente a aumento en su actividad y/o propiedades, como son la adhesividad y agregabilidad, que a su vez están relacionadas con una mayor síntesis de tromboxanos (Morrish y cols., 1991; Colwell, 1993).

La tabla 4 presenta el resumen estadístico para el conteo plaquetario, donde se observa que existen diferencias significativas al comparar los grupos estudiados; aunque los valores promedio para éste parámetro se ubicaron dentro del rango de referencia aportado por el método aplicado, el grupo diabéticos presentó un valor ligeramente mayor al control.

Tabla 4. Valores de Plaquetas ( $\times 10^9/l$ ) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ ( $\times 10^9/l$ )	DS	Rango ( $\times 10^9/l$ )	Fs
DMT2	80	272,9	83,0	29,0 – 435,0	2,52*
Control	80	235,8	33,4	175,0 – 315,0	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*: significativo ( $p < 0,05$ )

Este resultado podría explicarse en el hecho de que las alteraciones plaquetarias señaladas por diversos autores, se refieren más a cambios funcionales que a cambios cuantitativos; aunque se tiene establecido que la aterosclerosis trae como consecuencia la reducción de la supervivencia plaquetaria y, por ende, el incremento del recambio celular, esto no sería desencadenante de un aumento en la población circulante, como lo indican Sharp y cols. (1990). Aunado a esto y tomando en cuenta los resultados de Garay y cols. (2002) y Redberg y cols. (2002), quienes plantean que la hiperglicemia propia del descontrol metabólico en el diabético aumentan el potencial aterogénico por variaciones en los valores plaquetarios y hemostáticos, se podría inferir que el riesgo de

desarrollar enfermedad aterotrombótica en el grupo experimental, en relación a la cuenta plaquetaria, no fue relevante para el momento de éste estudio, más aún si se toma en cuenta los resultados obtenidos para el Tiempo de Sangría, que es una prueba hemostática de entrada para evaluar calidad funcional de las plaquetas (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de Tiempo de Sangría (min) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (min)	DS	Rango (min)	Fs
DMT2	80	3,1	0,891	1,3 – 5,3	1,96ns
Control	80	3,5	0,858	2,0 – 5,5	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; ns: no significativo ( $p>0,05$ )

El grupo de individuos con DMT2 no presentó variación con respecto a esta medición, obteniéndose un valor promedio muy cercano al del grupo control, y diferencias no significativas al análisis estadístico. De los resultados expuestos para la medición plaquetaria (Tablas 4 y 5), se deduce que en los diabéticos analizados en el presente estudio la participación de las plaquetas, tanto cuantitativa como cualitativamente, se cumple de manera efectiva en el desarrollo de las reacciones propias de la hemostasia primaria, cuya finalidad es la conformación del tapón plaquetario o tapón hemostático primario.

Estos resultados difieren de los presentados por Castillo (1991) quien muestra que en la diabetes las plaquetas son hiperactivas, pudiéndose presentar valores de tiempos de sangría acortados. Señala además que la hiperactividad plaquetaria no necesariamente pueda significar complicaciones microvasculares, ya que existe controversia sobre si esa hiperactividad pueda contribuir al origen o progresión de la microangiopatía, o si la hiperfuncionalidad plaquetaria en el diabético es una consecuencia lógica de una continua activación de las plaquetas por contacto con la pared microvascular dañada (Srivastava y Dash, 2002). Morrish (1991) explica que la adhesión y agregación de las plaquetas se encuentran aumentadas en pacientes diabéticos, ratificando lo señalado

anteriormente. Por otra parte, la hiperagregación plaquetaria se detecta más fácilmente a medida que el paciente envejece y desarrolla la aterosclerosis, ya que la presencia de ateromas crea condiciones locales que aumentan la agregación plaquetaria asociada con la edad (González y cols., 2001); sumado a esto algunos estudios sobre agregación plaquetaria en diabéticos han permitido demostrar que a mayores concentraciones de glucosa corresponde mayor incremento de la agregación plaquetaria (Winocour, 1992). El grupo etario, el tiempo de evolución de la enfermedad y el buen control metabólico en los diabéticos acá incluidos quizás contribuyeron a que esas alteraciones no se hicieran evidentes.

El volumen medio plaquetario no demostró variaciones en éste estudio, encontrándose valores promedio normales para ambos grupos estudiados, y ninguna significancia al análisis estadístico (Tabla 6). Esto coincide con van der Planken y cols. (2000), quienes observaron que el VMP no tenía diferencias significativas cuando se comparaba con los sujetos controles. Sin embargo, otros autores han demostrado un elevado volumen plaquetario medio en todos los pacientes con diabetes (García y cols., 2001; Caunedo, 2005).

Tabla 6. Valores de Volumen Medio Plaquetario (fl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (fl)	DS	Rango (fl)	Fs
DMT2	80	7,13	0,71	6,0 – 9,8	0,052ns
Control	80	7,11	0,88	6,1 – 10,0	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; ns: no significativo ( $p > 0,05$ )

Algunos investigadores han descrito la presencia de macroplaquetas inmediatamente después de una obstrucción coronaria, las cuales son más reactivas y producen más factores protrombóticos propios del metabolismo plaquetario. El control de la cuenta plaquetaria y el VMP está regulado por mecanismos humorales independientes, el cual puede alterarse después de un proceso isquémico. No existe

relación entre el tamaño de las plaquetas y la cantidad en que se producen, el tamaño del trombocito puede poner en alerta sobre un estado pretérmino y sus cambios indican una predicción para un aumento en el riesgo de procesos coronarios agudos (Martin, 1991; Martin y cols., 1993). Ninguno de los individuos incluidos en el estudio presentaba trastornos cardiovasculares evidentes para el momento del estudio, además que las alteraciones plaquetarias señaladas, se producen de forma reactiva a dichos eventos; permitiéndose considerar además como buen pronóstico el no encontrar alteraciones en el VMP en esta población.

La medición del VMP es un método rentable y fácil de utilizar para evaluar la función y la actividad plaquetaria. Un buen control glicémico en diabéticos reduce este parámetro, lo que mejora la actividad y el funcionamiento de las plaquetas y podría prevenir o demorar posibles complicaciones vasculares (Demirtunc y cols., 2009).

Los conocimientos actuales apoyan la idea básica de que la trombosis es un fenómeno multifactorial y multicelular, donde se involucran componentes plasmáticos y, dentro de los celulares no sólo a las plaquetas, sino también a neutrófilos, eritrocitos y al monocito-macrófago, que interaccionan entre sí y con el endotelio, de forma regulada por complejos mecanismos bioquímicos para producir su inicio y progresión. Los estudios dirigidos en ese sentido permitirán la mejor comprensión de la fisiopatología de la hemostasia y la trombosis y el perfeccionamiento de su manejo clínico y terapéutico (Marcus, 1993; Kornecki y cols., 1998).

Betteridge (1997) y el Grupo de Estudios de Diabetes Mellitus (1996), describieron que el desarrollo aterosclerótico producido por la agregación plaquetaria se incrementa con la presencia de hipercolesterolemia y ácidos grasos, considerándosele a éste como un estado pretrombótico (Case y cols., 2006). Se ha establecido que una de las causas del ascenso de las enfermedades cardiovasculares en los últimos años, especialmente en los países en desarrollo, es el consumo de comida no saludable, y que la presencia y duración del sobrepeso y la obesidad se relacionan estrechamente con el

riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, la cual conjuntamente con las dislipidemias, son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterotrombótica (López y Escudero, 2003; Torgenson, 2004; Guevara y cols., 2008); de hecho, se atribuye al colesterol elevado una tercera parte de esas enfermedades (Iglesias, 2004). Por todo lo anteriormente expuesto, entre otras razones, es que la estimación del perfil lipídico en los diabéticos es de rutina obligatoria.

Los valores medios, desviación estándar y rango de colesterol obtenidos en el presente estudio se muestran en la tabla 7, donde se observa que el grupo diabéticos obtuvo valores más altos que el grupo control con diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ).

Tabla 7. Valores de Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (mg/dl)	DS	Rango (mg/dl)	Fs
DMT2	80	205,0	51,0	73 - 330	38,26***
Control	80	159,8	27,6	103 - 200	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,01$ )

Muchos estudios han establecido que los niveles séricos de colesterol total son superiores en los diabéticos, debido al trastorno metabólico que origina una mayor movilización de grasas a causa de la dificultad de utilización de la glucosa como fuente de energía (Pirro y cols., 2001; Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003; Acevedo y Aguillón, 2004), esto coincide con los resultados aquí presentados, si tomamos en cuenta que la media obtenida está por encima del valor considerado como aceptable (hasta 200 mg/dl), pero con una variación muy ligera. Iglesias (2004) establece que el mantenimiento adecuado de los valores lipídicos conjuntamente con los de la presión arterial disminuyen el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular. Mientras que Guevara y cols., 2008, en un estudio sobre factores de

riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 de Valencia, Venezuela, encontró que el promedio de colesterol total fue de 185,47 mg/dl, considerado el valor por debajo del cual debe mantenerse la colesterolemia, hallazgo muy similar al presentado en éste trabajo.

Las lipoproteínas de alta densidad son reconocidas como protectoras por su potencial antiaterogénico, al intervenir en el transporte del colesterol desde las células periféricas hasta el hígado para su catabolismo y eliminación del organismo (Steinberg y cols., 1995; Betteridge, 1997), por lo que el mantenimiento de las mismas en niveles adecuados es considerado de buen pronóstico. Al comparar los valores de HDL-C entre el grupo DMT2 y el control, los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) entre ellos, presentando valores promedio aceptables (Tabla 8).

Tabla 8. Valores de HDL-Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (mg/dl)	DS	Rango (mg/dl)	Fs
DMT2	80	50,7	16,7	30 - 143	2,37ns
Control	80	46,8	10,4	25 - 74	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; ns: no significativo ( $p>0,05$ )

Algunos autores expresan que en los pacientes diabéticos las dificultades metabólicas promueven el catabolismo de las proteínas ya existentes, pero disminuyen la formación de más de ellas decreciendo su disponibilidad, por lo que tomando en cuenta la gran cantidad de proteínas que contienen las lipoproteínas de alta densidad, seguidas de colesterol y triglicéridos, su elaboración se dificulta y se traduce en una disminución de los valores de HDL-C (Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003; Acevedo y Aguillón, 2004). Sin embargo, Granero y cols. (2005) relacionaron los niveles de HDL-C en pacientes diabéticos tipo 2 y no encontraron variaciones

significativas para éste parámetro, coincidiendo con los resultados obtenidos en esta investigación. Si se considera que el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad ejerce un efecto protector del endotelio contra la aterogénesis, razón por la que es denominado popularmente como “colesterol bueno”, los valores presentados en éste estudio permiten señalar que los niveles de estas lipoproteínas en los individuos diabéticos evaluados son óptimos.

La tabla 9 presenta el resumen estadístico para las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), donde se demuestra que existen diferencias altamente significativas ( $p < 0,01$ ) con una evidente variación entre los grupos estudiados, teniendo los diabéticos el valor promedio superior al grupo control.

Tabla 9. Valores de LDL-Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (mg/dl)	DS	Rango (mg/dl)	Fs
DMT2	80	118,6	47,5	11 - 217	14,12***
Control	80	92,9	23,5	45 - 136	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,01$ )

En la diabetes los valores de LDL-C suelen presentarse normales o ligeramente elevados, debido a que la alteración metabólica propia del trastorno origina una mayor movilización de grasas, originada por la falta de glucosa y deficiencia de insulina, el aumento de colesterol y triglicéridos que se produce favorece la síntesis de las lipoproteínas de baja densidad, ya que estas contienen mayor proporción de colesterol que de triglicéridos y proteínas (Rigla, 2001; Elbert, 2003; Acevedo y Aguillón, 2004).

Miwa y cols. (2000) demostraron que los niveles de lipoproteínas en sangre tienen relación con los trastornos cardiovasculares. En tal sentido, el aumento de LDL-C y VLDL-C, así como la disminución de las HDL-C, constituyen un riesgo para estas

enfermedades. Guevara y cols. (2008) coinciden con los resultados aquí presentados, al señalar que el promedio de LDL-C de pacientes con DMT2 también fue significativamente mayor que 100 mg/dl, que es el valor que se tiene como límite por debajo del cual deben mantenerse los niveles de esta lipoproteína en sangre. Por otro lado, Cuchel y Rader (2002) y Lena y Raymondo (2007) establecen que la medicación con hipoglicemiantes orales revierte efectos como el aumento de las LDL.

El aumento de las VLDL-C también representan riesgo ateroscлерótico, y están muy relacionadas junto con los triglicéridos con el grado de control glicémico (Laakso, 1999). Cualquiera sea el método empleado para su mejora, se acompañará de un descenso en las cifras del perfil lipídico (Taskinen, 2001). Si aumentan los triglicéridos la formación de lipoproteínas de muy baja densidad se ve favorecida, ya que ellos representan su principal constituyente. En éste estudio la determinación de las VLDL-C en los pacientes diabéticos arrojó un valor promedio superior al del grupo control, con diferencias altamente significativas ( $p < 0,01$ ) entre ellos (Tabla 10).

Tabla 10. Valores de VLDL-Colesterol (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (mg/dl)	DS	Rango (mg/dl)	Fs
DMT2	80	35,2	28,7	11 - 220	18,16***
Control	80	19,2	5,2	10 - 32	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,01$ )

Los valores de VLDL-C obtenidos en el presente estudio coinciden con lo señalado por Lakso y cols. (1999) y Abrams (2002), quienes establecen que en la DMT2 se produce un aumento moderado de triglicéridos y de ese tipo de lipoproteínas, por sobreproducción hepática y disminución en su aclaramiento por la poca actividad de la enzima lipoproteínlipasa, esto permite inferir que ambos parámetros constituyen un factor de riesgo cardiovascular en el grupo de diabéticos acá incluidos.

Las anomalías en las lipoproteínas son más frecuentes en pacientes diabéticos con mal control metabólico. Arocha (2000) estableció que el mantenimiento de glicemia elevada en ayunas, junto con disminución de la concentración de HDL-C y aumento de la LDL-C, VLDL-C e hipertrigliceridemia, triplicó el riesgo de enfermedad coronaria o mortalidad.

Con respecto a los resultados de los valores de triglicéridos en los grupos estudiados (Tabla 11), estos señalan que existen diferencias altamente significativas ( $p < 0,01$ ), con el valor promedio en los diabéticos mayor que en los controles, coincidiendo con la literatura, que reporta en la mayoría de los casos, que estas cifras suelen estar menores en los no diabéticos, y esto puede ser producto de la poca utilización de la insulina que por efecto provoca una intensa activación de la lipasa tisular, promoviendo la salida de los ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia la circulación sanguínea (Pirro y cols., 2001; Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003, Acevedo y Aguillón, 2004).

Tabla 11. Valores de Triglicéridos (mg/dl) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ (mg/dl)	DS	Rango (mg/dl)	Fs
DMT2	80	205,0	51,0	73 - 330	38,26***
Control	80	159,8	27,6	103 - 200	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,01$ )

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

Recientemente se describe a la diabetes mellitus tipo 2 como una enfermedad vascular, donde la mayoría de los individuos fallecen por aterosclerosis y la cardiopatía isquémica resultante, siendo el riesgo 2 a 4 veces superior al de la población general (Gerich, 2003); por ello se considera a la DM como “equivalente a enfermedad coronaria” más que como un factor de riesgo aislado. Las dislipidemias constituyen uno de los mecanismos fisiopatológicos que explican el riesgo, junto a la disfunción endotelial, la trombogénesis, el estrés oxidativo, entre otros (Todd y Lee, 2003).

El patrón común de dislipidemia en pacientes con DMT2 muestra niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de HDL-Colesterol, con una concentración de LDL-Colesterol similar a los no diabéticos. Los pacientes diabéticos tienen típicamente un predominio de partículas LDL pequeñas y densas, las cuales posiblemente incrementan la aterogenicidad por su mayor susceptibilidad a la oxidación, aunque la concentración absoluta de LDL-C no esté significativamente aumentada (Georg y Ludvik, 2000; Krauss, 2004). Garvey y cols. (2003) establecen que el riesgo de enfermedad cardiovascular no necesariamente se refleja en el perfil lipídico convencional, tanto como en el perfil de subclases de lipoproteínas a través de estudios por resonancia magnética nuclear.

Bonneau y cols. (2007), en un estudio sobre parámetros lipídicos en diabéticos tipo 2 encontraron niveles elevados de triglicéridos y de VLDL-C, respecto del grupo control, de manera similar a los resultados presentados en éste estudio, no así para el HDL-C que a diferencia los reportaron como disminuidos y para el LDL-C que resultaron similares entre ambos grupos. Tomando en cuenta lo anteriormente planteado, se puede deducir que el grupo de diabéticos aquí evaluado presentó un perfil lipoproteico más aterogénico en comparación con el grupo control.

Por otro lado, la American Diabetes Association en el panel de recomendaciones 1999, ha propuesto un sistema de clasificación del riesgo aterogénico en el diabético de acuerdo a los valores de su perfil lipídico, estableciendo tres categorías, según el

siguiente esquema: riesgo bajo (CT: < 200 mg/dl; HDL-C: > 45 mg/dl; LDL-C: < 100 mg/dl y TG: < 200 mg/dl), riesgo *borderline* (CT: 200 – 239 mg/dl; HDL-C: 35 - 45 mg/dl; LDL-C: 100 - 129 mg/dl y TG: 200 - 399 mg/dl) y riesgo alto (CT: > 240mg/dl; HDL-C: < 35 mg/dl; LDL-C: > 130 mg/dl y TG: > 400 mg/dl); el grupo experimental evaluado en el presente estudio, se ubica en el segundo rango, es decir riesgo *borderline* o límite, de acuerdo a los resultados de sus determinaciones lipídicas que lo ubican en ese nivel (ADA, 1999).

Otro parámetro más recientemente relacionado con riesgo de aterosclerosis y trombosis, es la homocisteína, el cual se describe como un “factor emergente”. Soinio y cols. (2004) establecen que en pacientes con diabetes tipo 2, la hiperhomocisteinemia plasmática representa un factor predictivo independiente de eventos coronarios. Los resultados obtenidos para la valoración de homocisteína en los grupos estudiados en el presente estudio, se presentan en la tabla 12, donde se observa que la evaluación estadística aplicada arrojó diferencias altamente significativas ( $p < 0,01$ ) con un valor promedio superior, para el grupo experimental en comparación con el grupo control.

Tabla 12. Valores de Homocisteína ( $\mu\text{mol/l}$ ) en individuos con diabetes tipo 2 y controles, que asistieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Grupo	n	$\bar{X}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	DS	Rango ( $\mu\text{mol/l}$ )	Fs
DMT2	80	16,14	3,53	8,29 – 19,36	-6,97***
Control	80	8,97	1,58	6,37 – 11,70	

n: tamaño muestral;  $\bar{X}$ : media; DS: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fischer; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,01$ )

El límite común de referencia para la homocisteína plasmática total, en ayunas o sin ayunas, es de 5 a 15  $\mu\text{mol/l}$  (Rivara y cols., 2006), aunque muchos autores consideran que el límite superior de la variación normal debe ser de 10 a 12  $\mu\text{mol/l}$  (Seshadri y Robinson, 2000). La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de la misma por encima de 15  $\mu\text{mol/l}$ . Kang (citado por Welch y

Loscalzo, 1998) la clasifica en tres niveles de severidad: moderado (15 a 30  $\mu\text{mol/l}$ ), intermedio ( $>30$  a 100  $\mu\text{mol/l}$ ) y severo ( $> 100 \mu\text{mol/l}$ ). En base a esto y analizando los resultados aquí obtenidos, donde el valor promedio en el grupo DMT2 es de 16,14  $\mu\text{mol/l}$ , ligeramente por encima del límite superior propuesto por Rivara, pero evidentemente mayor al de Seshadri y Robinson, además de las diferencias altamente significativas al análisis estadístico con respecto al grupo control, se podría establecer que el grupo de diabéticos presentó hiperhomocisteinemia, con un grado de severidad moderado, según la clasificación de Kang.

Existen varios factores que influyen en los niveles de Hcys, entre ellos la edad, la dieta, el ejercicio físico, el sedentarismo, la obesidad y el alcoholismo (Soberon, 2004). Se podría suponer que en la población diabética del presente estudio los hábitos alimentarios constituyeron la fuente más importante de variación de los niveles de homocisteína, pues una alimentación rica en proteínas, como lo es característico en estos individuos, tiende a aumentar las concentraciones de éste aminoácido, el cual es producto del metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial encontrado en proteínas de origen animal y vegetal (Araki y Sako, 1997).

Vargas y cols. (2005) compararon los niveles de Hcys plasmática en diabéticos tipo 2 y controles sanos de una población del estado Falcón, Venezuela, y encontraron que los diabéticos tuvieron una homocisteína mayor que los no diabéticos, con diferencias estadísticamente significativas, resultados que coinciden de manera muy similar con el presente estudio; por otro lado, Stehouwer y cols. (1999), y Hoogeveen y cols. (2000) establecen que el estado diabético *per se*, no parece afectar la concentración de homocisteína y que la hiperhomocisteinemia no guarda relación significativa con la duración de la diabetes, esto favorece la hipótesis de que la homocisteína se comporta como un factor de riesgo independiente, con un valor predictivo hasta de 1,6 veces para eventos cardiovasculares en esta población (Ridker y cols., 2001).

Según lo expuesto se podría deducir que el grupo de diabéticos acá evaluados, al presentar una tendencia hacia el aumento del aminoácido, la posibilidad de desarrollar ese tipo de patologías es mayor en comparación con el grupo sano.

El mecanismo fisiopatológico a través del cual la homocisteína induce daño vascular aún no se ha dilucidado. Diversas investigaciones involucraron a la lesión endotelial, al incremento de la agregación plaquetaria, la hipercoagulabilidad y al aumento en la oxidación de las LDL, entre otros. Además, existen evidencias que sugieren efectos tóxicos de la homocisteína sobre la pared arterial que promueven aterosclerosis y trombosis, y que su aumento origina menor biodisponibilidad de óxido nítrico; sin embargo, aún no ha sido establecida una relación causal directa (Woo y cols., 1997; Seshadri y Robinson, 2000; Benes y cols., 2001).

La hiperhomocisteinemia se ha descrito tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2, aunque es más prevalente y se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en estos últimos (Aller de la Fuente y cols. 2004).

Calvo y cols. (2000), encontraron variación significativa en su estudio sobre homocisteína en diabéticos tipo 2, y atribuye su aumento al mal control metabólico que produce una mayor glicación de alguna de las enzimas implicadas en el metabolismo de la Hcys, interfiriendo con su actividad, lo que podría conducir a la elevación de sus niveles plasmáticos. Mientras que Soto y cols. (2004), demostraron diferencias significativas en un grupo de pacientes con DMT2 que presentaron hiperhomocisteinemia, de los cuales el 75,34% tenían cardiopatía isquémica. Aumentos de la concentración de homocisteína plasmática han sido descritos en pacientes con enfermedad coronaria arterial, en pacientes con complicaciones cardiovasculares de la diabetes tipo 2 y en pacientes que presentaban ambas afecciones (Buysschaert y cols., 2000; Becker y cols., 2003).

Para el momento del presente estudio los individuos que integraron el grupo experimental no presentaron complicaciones cardiovasculares importantes en su historia clínica. Aunque estos diabéticos obtuvieron valores ligeramente aumentados de homocisteína, es importante tomar en consideración la aplicación de un manejo clínico adecuado que conlleve a prevenir que dicho aumento siga en ascenso y de manera sostenida, lo cual acelera de manera independiente la progresión de los fenómenos aterotrombóticos. La terapia hipoglicemiante, normolipemiante y dieta inducirán a un mejor control metabólico y a la reducción del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

## CONCLUSIONES

El grupo de diabéticos tipo 2 evaluado presentó hiperfibrinogenemia, con diferencias estadísticas altamente significativas, lo que indica un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, que no se reflejó en los valores de los tiempos de coagulación (TP y TTPa), los cuales no presentaron variaciones con respecto al grupo control.

La medición plaquetaria (CP, TS y VMP) mostró valores dentro de los rangos de referencia correspondientes, lo que permite inferir poca reactividad tanto proliferativa como funcional de éste parámetro en el grupo experimental.

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

Se encontró hiperhomocisteinemia moderada con diferencias altamente significativas con respecto al grupo control, lo cual ratifica a la homocisteína como un factor de riesgo emergente, con valor predictivo independiente de eventos cardiovasculares.

Los resultados obtenidos sugieren que el estado protrombótico en estos pacientes estaría determinado por lo altos niveles de fibrinógeno, la dislipidemia y la hiperhomocisteinemia.

Todos estos hallazgos enfatizan la necesidad de realizar un enfoque integral del paciente diabético que permita no solo un control adecuado de su glicemia, sino un correcto tratamiento de los factores de riesgo que coexisten con esta enfermedad.

## **RECOMENDACIONES**

Es importante considerar la medición de la homocisteína como un parámetro más de los marcadores de control metabólico, por su significado como factor de riesgo independiente y por la posibilidad de ser tratado de manera individualizada en el paciente diabético.

Se hace necesaria la difusión de información y educación sanitaria dirigida a toda la población, principalmente a diabéticos, relativa a un estilo de vida y alimentación cardioprotector, para así lograr un buen control metabólico y atenuar la ocurrencia de enfermedad cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

Abrams, T. 2002. The postprandial state and risk of atherosclerosis. *Diabetes Mellitus*, 15(5):79-86.

Acevedo, S. y Aguillón, R. 2004. Manejo de dislipidemia en pacientes diabéticos tipo 2. *MediUNAB*, 20(7):35-40.

Allain, C.; Poon, L.; Richmond, W. y Fu, P. 1984. Método de determinación de colesterol enzimático. *Clinical Chemistry*, 20:240.

Aller de la Fuente, R.; De Luis, D. y Fernández, N. 2004. Homocisteína en el paciente con diabetes mellitus. *Medicina Clínica*, 122(1):27-32.

American Diabetes Association (ADA). 1999. Consensus Statement. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*, 22:S1-S11.

Anuario de epidemiología y estadística vital. 2002. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Caracas, Venezuela.

Araki, A. y Sako, Y. 1997. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography*, 422:43-52.

Arocha, J. 2000. Reflexiones sobre dislipemia del diabético y el síndrome metabólico. *Boletín de la Asociación Venezolana de Aterosclerosis*, 14:2-5.

Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2000. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*, S1.

Avilán, J. 2004. Diabetes mellitus. Epidemiología de la diabetes en Venezuela. *Gaceta Médica de Caracas*, 112(3):65-69.

Babson, S. y Babson, A. 1984. Development and evaluation of a disposable device for performing simultaneous duplicate bleeding time determination. *American Journal of Clinical Pathology*, 70:406.

Bae, S.; Lee, J.; Roh, K. y Kim, J. 2003. Activación plaquetaria en pacientes con retinopatía diabética. *Journal Ophthalmology*, 17(2):140-144.

Becker, A.; Kostense, P.; Bos, G.; Heine, R.; Dekker, J. y Nijpels, G. 2003. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*, 253:293-300.

Beesman, J.; Williams, L. y Gilmer, P. 1995. Mean platelet volume. The inverse relation of platelets size and count in normal subjects and an artifact of other particles. *American Journal of Clinical Pathology*, 76:289.

Benes, P.; Kaokova, K.; Muzik, J.; Groch, L.; Benedik, J. y Elbl, L. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, and Essential hipertensión in the Czech population. 2001. *Molecular Genetics and Metabolism*, 73:188-195.

Berlanga, J. 2002. Detección de factores de riesgo modificables asociados a enfermedad cardiovascular. *Revista Chilena de Nutrición*, 29:S1.

Bertina, R. 1999. Molecular risk factors for thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 84:601-609.

Betteridge, D. 1997. Cholesterol is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 13:99-104.

Bonneau, G.; Castillo, M.; Sánchez, R.; Pedrozo, W. y Castro, C. 2007. Colesterol-IDL y parámetros lipídicos en diabéticos tipo 2. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 44(4):215-222.

Boushey, C.; Berford, S.; Omenn, G. y Matusky, A. 1995. Quantitative assessment of plasma homocysteine as risk factor vascular disease. *Journal of the American Medical Association*, 157:1049-1057.

Bruno, G.; Cavallo, P.; Borrero, G.; Borra, M.; D'Errico, M. y Maechia, G. 2001. Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a populations-based study. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 17(2): 124-130.

Buysschaert, M.; Dramais, A.; Wallemacq, P. y Hermans, M. 2000. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23(12):1816-1822.

Calvo, F.; Aguillo, E.; Blasco, C.; Lorenzo, M. y Faure, E. 2000. Diabetes mellitus 2. Homocisteína basal y factores asociados. *Diabetología*, 16:189-194.

Calles-Escandon, J.; García-Rubí, M.; Mirza, S. y Mortensen, A. 1999. Type 2 diabetes: One disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coronary Artery Diseases*, 10:23-30.

Case, C.; Palma, A.; Brito, S.; Lares, M. y Pérez, E. 2006. Factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2 en indios waraos del Delta Amacuro, Venezuela. *Interciencia*, 31:309-311.

Castillo, N. 1991. Diabetes nostras. *Manantial*, 5:29. (7)

Caunedo, P. 2005. Alteraciones de la hemostasia en la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 21(1): 56-63.

Chacín, L. 1998. *Unidos contra la diabetes*. Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Ediciones Litopar. Caracas. 420 pp.

Cleroux, R. y Cjenicek, M. 1990. *Epidemiología: Principios técnicos y aplicaciones*. Editorial Salvat. 325 pp.

Colwell, J. 1993. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 42:8.

Comisión de nuevos factores de riesgo. 2001. *Revista Argentina de Cardiología*, 69:S1.

Conard, S.; Horellou, L. y Samana, M. 2003. Inherited thrombophilia and gestacional venous thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 29(2):185-193.

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). 1993. Ginebra.

Córdova, A.; Blanco, F. y González, F. 1998. Bases moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Química Clínica*, 17:5-18.

Cuchel, M. y Rader, D. 2002. The role of high density lipoproteins in trombosis. *Scientific World Journal*, 2:89-95.

Dahlbäck, B. 2000. Blood coagulation. *Lancet*, 355:1627-1632.

De la Calle, M.; Usandizaga, R.; Sancha, M. Magdalena, F. y Cabrillo, E. 2001. Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B. *Ginecología y Obstetricia*, 242(13):6.

Demirtunc, R.; Duman, D. y Garip, T. 2009. La falta de control de la glucemia incrementa la actividad plaquetaria en la diabetes tipo 2. *Journal of Diabetes and its Complications*, 23(2):89-94.

Eggstein, M. y Kreutz, E. 1987. Enzimatic triacylglycerol method. *Clinical Chemistry*, 44:263.

Elbert, A. 2003. Actualización de las guías de tratamiento del paciente con diabetes en etapas de prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 2(23):41-48.

Ellen, E.; Mayer, R.; Donald, S. y Jacobsen, A. 1996. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 27:517-527.

Ernst, E.; Resch, K.; Krauth, U. y Paulsen, H. 1990. Does rheology revert to normal after myocardial infarct?. *British Heart Journal*, 64:248-250.

Federman, D. y Kirsner, R. 2001. An update on hypercoagulable disorders. *Archives of Internal Medicine*, 161:1051-1056.

Fenf, D.; Lindpaintner, K.; Larson, M.; Lipinska, I. y Sutherland, P. 2001. Platelet glycoprotein IIIa Pi(a) polymorphism, fibrinógeno and platelet aggregability: The Framingham heart study. *Circulation*, 104:140-144.

Fischer, P.; Falcon, P. y Masnatta, L. 2000. Hiperhomocisteinemia moderada: Fisiopatología de la lesión endotelial e implicancia clínica. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 29:57-66.

Folsom, A. 1999. Fibrinogen and cardiovascular risk makers. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 10(1):13-16.

Folsom, A.; Wu, K.; Rosamond, W.; Sharrett, R. y Chambless, Li. 1997. Prospective study of hemostatic factor and incidence of coronary heart disease. *Circulation*, 96: 1102-1108.

Fortin L. y Genest, J. 1995. Measurement of homocysteine in the prediction of atherosclerosis. *Clinical Biochemistry*, 28:155-162.

Friedewald, W.; Frederickson, D. y Levy, R. 1982. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18:499-502.

Furber, C.; Hennekens, C.; Halley, S.; Manolio, T.; Psaty, B. y Helton, P. 1996. Clinical epidemiology: The conceptual basis for interpreting risk factor. *Journal of the American College of Cardiology*, 27:976-1047.

Garay, M.; Malacara, M.; Malacara, J. y Gonzáles, F. 2002. Niveles de fibrinógeno en plasma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con infecciones y otras enfermedades intercurrentes. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 10(4):195-200.

García, M.; Díaz, A. y Fernández, J. 2001. Hiporreactividad del plasma rico en plaquetas frente al colágeno: Un posible marcador de la aterosclerosis. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vasculat*, 2(1):68-72.

García de los Ríos, M. y Durruty, P. 1995. Fibrinógeno y vasculopatía diabética. *Boletín del Hospital San Juan de Dios*, 42(3):130-135.

Garmendia, F. 2006. Homocisteína y riesgo cardiovascular. *Diagnóstico*, 41:1.

Garvey, T.; Kwon, S. y Zheng, D. 2003. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*, 52:453-462.

Georg, P. y Ludvik, B. 2000. Lipids and diabetes. Reviews. *Journal of Clinical Basic Cardiology*, 3:159-162.

Gerich, J. 2003. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proceedings*, 78:447-456.

González, X.; Notario, M. y Guzmán, A. 2001. Las plaquetas en la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 17(1):19-24.

Gosk-Bierska, I.; Adamiec, R.; Aexewic, Z. y Wysokinski, W. 2002. Coagulation in diabetic and non-diabetic claudicants. *International Angiology*, 21(2):128-133.

Granero, F.; Ramírez, A.; Moreno, S.; Pereñíguez, J.; Albaladejo, J. y Alcaraz, R. 2005. Estudio de la presencia de homocisteína en los pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. XIV Congreso Sociedad Murciana de Medicina Familiar y Comunitaria.

Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT). 1990. *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Argentina. 542 pp.

Grupo de Estudios de Diabetes Mellitus. 1996. Hipertensión arterial e hipercolesterolemia. *Perspect Diabetes*, 1:8-9.

Guba, S.; Fink, L. y Fonseca V. 1996. Hyperhomocysteinemia: An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Pathology*, 105:709-722.

Guerra, B.; Medina, R. y Peña J. 2002. Prevalencia de factores de riesgo coronario en estudiantes de medicina. Trabajo de Grado. Escuela de Medicina., Universidad de Oriente, Anzoátegui, Venezuela. 44pp.

Guevara, H.; Sánchez, M.; Rodríguez, Y.; Saez, D.; Cardozo, R.; Ortunio, M. y González, S. 2008. Epidemiología de factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2. *Gaceta Médica de Caracas*, 116(4):323-329.

Hassell, K. 2007. Thrombosis with a possible hypercoagulable state. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 23(1):31-37.

Heinecke, J.; Kawamura, M. y Suzuki, L. 1993. Oxidation of low density lipoproteins by thiols: Superoxide dependent and independent mechanisms. *Journal of Lipid Research*, 34:2051-2061.

Heinrich, J.; Balleisen, L.; Schulte, H.; Assman, G. y Van de Loo, J. 1994. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 14:54-59.

Hernández, L.; Toledo, B.; Sánchez, A.; López, L. y Vadillo, B. 2001. Homocisteína y enfermedad vascular en diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 9(4):170-175.

Herrera, J. 1997. El control de la diabetes en el umbral del siglo XXI. *Revista Clínica Española*, 197: 12-15.

Hoogeveen, E.; Kostense, P.; Jakobs, C.; Dekker, J. y Giel, N. 2000. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5 year follow-up of the Hoorn study. *Circulation*, 101:1506-1511.

Hu, J.; Wei, W.; Din, G.; Yuan, L. y Liu, Z. 1998. Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. *Related Articles Books*, 18(4):223-225.

Hypercoagulable State Practice Guidelines. 2005. Washington State Clinical Laboratory Advisory Council. Originally Published. Denver, USA.

Iglesias, J. 2004. Síndromes coronarios agudos. Evaluación del riesgo oculto. *Revista Costarricense de Cardiología*, 6:3.

ILIB, 2001. Consenso venezolano de lípidos. International Lipid Information Boureau. Capítulo Venezuela. Parke Davis.

Jen, C. y Lin, J. 2001. Direct observation of platelet adhesión to fibrinógeno and fibrin-coated surfaces. *American Journal of Physiology*, 261:457-463.

Kanani, P.; Sinkey, C. y Browing, R. 1999. Role of oxidant stress in endotelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation*, 100:1161-1168.

Kannel, W.; Anderson, K. y Wilson, P. 1992. White blood cell count and cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association*, 267:1253-1256.

- Kannel, W. 1997. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*, 54:32-40.
- Kim, A.; Williamson, J. y Murray, P. 2001. Genetic susceptibility to preeclampsia: roles of cystosine to thymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine B-synthase and factor V Leiden mutation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 148:1211-1217.
- King, H.; Aubert, R. y Herman, W. 1998. Global burden of diabetes, 1995 – 2025. *Diabetes Care*, 21:1414-1431.
- Kordich, L.; Sánchez, A. y Vidal, H. 1990. *Manual de hemostasia y trombosis*. 2ª edición. Argentina. 542 pp.
- Kornecki, E.; Ehrlich, Y.; Egbring, R.; Gramse, M.; Seitz, R.; Eckardt, A.; Lukaszewicz, H. y Niewiarowski, S. 1998. Granulocyte-platelet interactions and platelet fibrinogen receptor exposure. *American Journal of Physiology*, 255:H651-658.
- Krauss, R. 2004. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27:1496-1504.
- Laakso, M.; Lehto, S.; Pentilla, I. y Pyorala, K. 1999. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with NIDDM. *Circulation*, 88:1421-1430.
- Le, D.; Khodabandehlou, T. y Vimeux, M. 2000. Diabetes mellitus and fibrinogen. Haemorrhological and microcirculatory consequences. *Related Articles Books*, 25(1):53-57.
- Lena, A. y Raymondo, S. 2007. Evaluación de inhibidores fisiológicos de la coagulación en pacientes diabéticos tipo 2. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41(2):89-95.
- Lentz, S.; Sobey, C. y Piegors, D. 1996. Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocysteinemia. *Journal of Clinical Investigation*, 98:24-29.
- López, J. y Escudero, S. 2003. Empleo de antiagregantes en atención primaria y secundaria cardiovascular del diabético en el medio urbano y rural del área de León. *Atención Primaria*, 31(6):361-365.
- Lorenzatti, A.; Guzmán, L. y Cuneo, C. 1999. Nuevos factores de riesgo cardiovascular (Fundamentos de las recomendaciones FAC 99 en prevención cardiovascular). *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 28:539-544.

Loscalzo, J. 1996. The oxidant stress of hiperhomocisteinemia. *Journal of Clinical Investigation*, 98:5-7.

Malinow, M.; Boston, A. y Krauss, R. 1999. Homocysteine, diet and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Communitte. American Heart Association. *Circulation*, 99:178-182.

Mammen, E. 1995. Ten years experience with sticky platelet syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 1(1):66-72.

Mandel, H.; Brenner, B. y Berant, M. 1996. Coexistence of hereditary homocysteinuria and factor V Leyden effect on thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 334:763-768.

Manual de Olympus Analyzer AU600/650. 2005. Diagnostic Products Corporation. Hamburg, Alemania. 236 pp.

Marcos, J. 2001. Homocisteína. *American Journal of Clinical Nutrition*, 74:567-568.

Marcus, A. 1993. Thrombosis and inflammation as multicelular processes: Pathophysiologic significance of transcellular metabolism. *Blood*, 76:1903-1907.

Martin, J. 1991. The relationship between megacariocyte ploidy and platelet volume. *Blood Cells*, 15:108-125.

Martin, J.; Bath, P. y Burr, J. 1993. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*, 338:1407-1411.

Martínez, A.; Ramos, R.; González, M. y Castiñeiras, M. 2002. Dislipidemias y rieso cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 con neuropatía diabética asociada. *Nefrología*, 12(1): 33-40.

Matadamas, Z. 2003. Enfermedad cardíaca y homocisteína. *Revista de Medicina Interna*, 41(3):235-249.

Mateo, J.; Stolley, P.; Tuckman, M. y Tonascia, J. 2001. The role of platelets and trombosis. *Clinics in Chest Medicine*, 22:451-458.

Miner, S.; Evroski, J. y Cole, D. 1997. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: An update. *Clinical Biochemistry*, 30:189-201.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2002. Anuario de mortalidad. Caracas, Venezuela. 346 pp.

Miwa, K.; Nakagawa, K.; Yoshida, N.; Taguchi, Y. y Inoue, H. 2000. Lipoproteins is a risk factor for occurrence of acute myocardial infarction in patients with coronary vasospasm. *Journal of the American College of Cardiology*, 35:1200-1205.

Morrish, N.; Stevens, L.; Fuller, J.; Jarrett, R. y Keen, H. 1991. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: The London follow-up to the WHO multinational study of vascular disease in diabetics. *Diabetología*, 34:590.

Narváez, A. 2004. Viscosidad sanguínea y viscosidad plasmática en una muestra poblacional del área urbana Barcelona-Puerto La Cruz, estado Anzoátegui. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

National Diabetes Data Group, 1992. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28:1039.

Nobukata, H.; Ishikawa, T.; Obata, M. y Shibutani, Y. 2000. Age-related changes in coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation in male WBN/Kob rats. *Thrombosis Research*, 98:507-516.

Oficina Panamericana para la Salud. 1990. Bioética. *Boletín de la Oficina Panamericana para la Salud*, 108:18-21.

OMS, 1985. *Study Group on Diabetes Mellitus*. Technical report series. Geneva. 727 pp.

OMS, 1999. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Geneva. 236 pp.

OMS, 2001. *Iniciativa de diabetes para las Américas*. Plan de acción para América Latina y el Caribe. Ginebra. 276 pp.

OMS, 2003. Screening for type 2 diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Ginebra.

Passaro, A.; Calsoni, F.; Volpato, S.; Dalla, N.; Pareschi, P. y Zamboni, P. 2003. Effect of metabolic control on homocysteine levels in type 2 diabetic patients: A 3-year follow up. *Journal of Internal Medicine*, 254:264-271.

Paterno, C. 2000. Los enigmas del fibrinógeno y la enfermedad coronaria. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 29:515:517.

Pérez, L.; Triana, M.; Pantaleón, O. y Fernández, J. 2004. Fibrinógeno, dislipidemias, fibrinolisis y actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo 2. Relación con la obesidad. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vasculat*, 1:6-14.

Pintó, X.; Vilaseca, M. y Balcells, S. 2005. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. *Internal Journal of Medicine*, 2(2):58-63.

Pirro, M.; Mendaña, P.; Tejeiro, M. y Cabezas, C. 2001. Age and duration of follow-up as modulators of risk for ischaemic heart disease associated with high plasma C-reactive proteins levels in men. *Archives of Internal Medicine*, 161(20):2474-2480.

Poli, K.; Evans, J.; Tofler, G.; Larson, M.; Lipinska, I. y Sutherland, P. 2000. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham Offspring population. *Circulation*, 101(3):264-269.

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

Refsum, H.; Fiskerstrand, T. y Guttormsen, A. 1997. Assessment of homocysteine status. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20:286-294.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus from the American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. *Diabetes Care*, 26:5-20.

Reyna-Villasmil, E.; Torres-Montilla, M.; Reyna-Villasmil, N. y Mejía-Montilla, J. 2003. Terapia hormonal de reemplazo y niveles plasmáticos de homocisteína y proteína C reactiva. *Revista Venezolana de Obstetricia y Cardiología*, 63(2):37-44.

Ridker, P. y Hennekens, C. 1991. Hemostatic risk factors for coronary heart disease. *American Heart Association*, 83(3):1098-1100.

Ridker, P.; Stampfer, M. y Rifai, N. 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Journal of the American Medical Association*, 285:2481-2485.

Rigla, M. 2001. LDL particle size prediction in type 2 diabetes. *Diabetología*, 43(1):1113-1120.

Rivara, M.; Di Genaro, G. y González, D. 2006. Homocisteína y enfermedad vascular oclusiva. *Revista de Postgrado de la VI<sup>a</sup> Cátedra de Medicina*, 154:24-30.

Robbins, S.; Cotran, R. y Kumar, V. 1995. *Corazón. Patología estructural y funcional*. 3<sup>a</sup> edición. Interamericana. México. 1622 pp.

Rodríguez, B.; Sanchis, C.; Garciz, F.; Divison, J. y Artigao, L. 2000. The Vascular Disease Group of Albacete. Atención Primaria. *Related Articles Books*, 25(3):166-171.

Roeters, J.; Westerveld, H.; Erkelens, D. y Vanderwall, E. 2002. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovascular Research*, 15(3):538-549.

Rosello, M. 2003. Factores de riesgo asociados a glicemia elevada en ayunas en pacientes de la Clínica de Salud de El Guarco de Cartago. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 24:1-2.

Ruiz, A.; Ruiz, D. y López, M. 2002. El síndrome de las plaquetas pegajosas: Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Investigación Clínica*, 54(5):394-396.

San Juan, A.; Castelo-Branco, C. y Durán, M. 2001. Terapia hormonal sustitutiva y enfermedad cardiovascular: Revisión actualizada. *Revista de Ginecología Clínica y Quirúrgica*, 2(4):205-213.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 2000. Importantes hallazgos del análisis extendido del 4S sobre diabetes. *4S y Beyond*, 2(1):10.

Selhub, J.; Jacques, P.; Rosenberg, G.; Bowman, B.; Gunter, E.; Wright, J. y Johnson, C. 1999. Plasmatic total homocysteine concentration in the third national health and nutrition examination survey. *Annals of Internal Medicine*, 131:331-339.

Seligsohn, U. y Lubetsky, A. 2001. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 344(16):1222-1231.

Seshadri, N. y Robinson, K. 2000. Homocisteína, vitaminas B y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America*, 84:219-241.

Sharp, D.; Beswick, A.; O'brien, R.; Renaud, S.; Yameu, J. y Elwoud, P. 1990. The association of platelet and red cell count with platelet impedance changes in whole blood and light scattering changes in platelet-rich plasma. Evidence from the Coerphily Collaborative Heart Disease Study. *Thrombosis and Haemostasis*, 64:211-215.

Soberon, M.; Charaja, A.; Agüero, Y.; Oriondo, R.; Sandoval, M. y Núñez, M. 2004. Estudio de los niveles plasmáticos de homocisteína, ácido fólico y vitamina B-12 en una población limeña de jóvenes adultos. *Anales de la facultad de medicina*, 65(2):89-96.

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2003. *Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2*. Traducencia. Caracas. Venezuela.

Soinio, M.; Marniemi, J. y Laakso, M. 2004. En pacientes con diabetes tipo 2, la hiperhomocisteinemia plasmática representa un factor predictivo independiente de eventos coronarios. *Annals of Internal Medicine*, 140(2):94-100.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1981. *Biometría. Principios estadísticos en la investigación biológica*. Editorial Blume. España. 832 pp.

Soto, E.; Mimbacas, A.; Gáscue, C.; Javiel, G.; Ferrero, R.; Vitarella, G. y Cardoso, H. 2004. Asociación entre hiperhomocisteinemia, cardiopatía isquémica y diabetes tipo 2. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 19:81-87.

Srivastava, K. y Dash, D. 2002. Changes in membrana microenvironment and signal transduction in platelets from NIDDM patients: A pilot study. *Clinical Chimica Acta*, 317:213-220.

Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. ADA. 2003. *Diabetes Care*, 26:S33-S50.

Stec, J.; Silbershatz, H.; Tofler, G.; Matheney, T.; Sutherland, P.; Lipinska, I.; Massaro, J.; Wilson, P.; Muller, J. y D'Agostino, R. 2000. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circulation*, 102(14): 1634-1638.

Stehouwer, C.; Gall, M.; Hougaard, P.; Jakobs, C. y Parving, H. 1999. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics patients with and without albuminuria. *Kidney International*, 55:308-314.

Steinberg, D.; Parthasaraty, S. y Carew, T. 1995. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *Circulation*, 320:315-324.

Taskinen, M. 2001. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in non insulin-dependent diabetes. *Atherosclerosis*, 8(2): 168-177.

Tawakol, A.; Omland, T.; Gerhard, M. y Creager, M. 1997. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*, 95:1119-1121.

Taylor, J.; Porter, J. y Nehler, L. 2000. Plasma Homocysteine and hostility. *Life Sciences*, 48:256-63.

Tierney, L.; McPhee, S. y Papadakis, M. 2001. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 6ª edición. Editorial El Manual Moderno. México.

Todd, R. y Lee, R. 2003. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Annals of Internal Medicine*, 139:824-834.

Tongji, J. 1998. Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. *Medicina Universitaria*, 18(4):223-235.

Torgenson, J. 2004. Estudio sobre xenical en la prevención de la diabetes en sujetos obesos. *Diabetes Care*, 27(1):1-7.

Toro, H.; Castellanos, R. y Fernández, J. 2005. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 24:3.

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

Torres de García, M. 1996. *Módulo de enfermería. Enfermería básica*. 2ª edición. Fundaca. Los Teques, Venezuela. 420 pp.

Van den Berg, M. y Boers, G. 1996. Homocystinuria: What about mild hyperhomocysteinemia? *Medical Journal*, 72:513-518.

Van der Planken, M.; Vertessen, F.; Vertommen, J.; Engelen, W.; Berneman, Z. y Leevw, I. 2000. Platelet prothrombinase activity, a final pathway platelet procoagulant activity is overexpressed in diabetes: No relationship with mean platelet volume or background retinopathy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 6(2):65-68.

Vargas, M.; Guanipa, W.; Zárraga, E.; Acosta, A.; Orellana, N. y Antequera, D. 2005. Niveles de homocisteína plasmática en diabéticos tipo 2 y controles sanos. *Medicina Interna*, 21(2):105-111.

Velasco, M. y Hernández, R. 2001. *Manual de hipertensión arterial al día*. Interamericana. McGraw-Hill. Venezuela. 406 pp.

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

Villaverde, C. 1994. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Incidencia de los fibratos. *Cardiovascular Risk Factors*, 3(2):30-45.

Vizcargüenaga, M. y Kordich, L. 1990. Tiempo de Sangría. Método de Mielke. En: *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Eds: Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT). Argentina. pp. 426-427.

Washer, T. 2001. Reducing oxidative stress in diabetes: Experimental evidence and potential clinical implications. In: Tooke, J. (ed.) *Vascular disease in diabetes. Tunbridge wells: Healthcare communications limited*. Kent, England. pp. 107-130.

Welch, G. y Loscalzo, J. 1998. Homocysteine and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, 338:1042-1050.

Wilcken, D. y Wilcken, B. 1976. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 57:1076-1082.

Williams, R. y Maggiore, J. 1999. Hyperhomocysteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment and treatment. *Laboratory Medical*, 30:468-475.

Winocour, P. 1992. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*, 41(S2):56-63.

Woo, K.; Chook, P. y Lolin, Y. 1997. Folic acid supplementation improves arterial endothelial function in hyperhomocysteinemics subjects. *Circulation*, 96:2542-2544.

Woodward, M.; Rumley, A.; Tunstall-Pedoe, H. y Lowe, G. 1999. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *British Journal of Haematology*, 104:246-257.

Wouters, M. Moorrees, M. y Van der Mooren, M. 1995. Plasma homocysteine and menopausal status. *European Journal of Clinical Investigation*, 25:801-805.

Yamada, T.; Sato, A.; Nishimori, T.; Mitsuhashi, T.; Tarao, A. y Sagai, H. 2000. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 49(1):23-31.

## APÉNDICES

### APÉNDICE 1

Nº \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Apellidos y Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Dirección de habitación y teléfono: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tipo de diabetes: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Tipo de alimentación: \_\_\_\_\_

Recibe algún tipo de tratamiento y cuál?: \_\_\_\_\_

Otras enfermedades asociadas?: \_\_\_\_\_

Trastornos cardiovasculares?: \_\_\_\_\_

## APÉNDICE 2

### CONSENTIMIENTO VALIDO

Yo \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_  
De nacionalidad \_\_\_\_\_ y domiciliado en \_\_\_\_\_

Siendo mayor de 18 años, en uso de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que mas abajo se indica, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado de manera clara, objetiva y sencilla de todos los aspectos relacionados con el trabajo de investigación titulado "VARIACIONES HEMOSTÁTICAS, LIPÍDICAS Y NIVELES DE HOMOCISTEÍNA COMO INDICADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2, QUE ASISTEN AL HOSPITAL DR. JULIO RODRÍGUEZ, CUMANÁ, ESTADO SUCRE".
2. Tener conocimiento claro de los objetivos del trabajo antes señalado.
3. Haber sido informado que mi participación en el trabajo consiste en donar de manera voluntaria, una muestra de 13 ml de sangre, la cual se extraerá por punción venosa con jeringas descartables en el antebrazo, además de llenar un formulario con datos de interés para el estudio.
4. Mi participación en este estudio no indica riesgos para mi salud.
5. Que el único beneficio que obtendré de este estudio no es de índole personal sino comunal o grupal, y que consiste en información de tipo científico sobre la caracterización médica de la comunidad a la que pertenezco.
6. Que se garantiza total confidencialidad de los resultados de mi muestra y que mi nombre no será utilizado en ningún estudio o reporte.

### DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO.

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento, y por cuanto mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, acuerdo:

A. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo a la vez autorizar a realizar el referido estudio en las muestras que acepto donar a los fines indicados anteriormente.

B. Reservarme el derecho de revocar esta autorización así como mi participación en el estudio, en cualquier momento, sin que ello conlleve cualquier tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos \_\_\_\_\_

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

## HOJA DE METADATOS

### Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

<b>Título</b>	VARIACIONES HEMOSTÁTICAS, LIPÍDICAS Y NIVELES DE HOMOCISTEÍNA COMO INDICADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2, QUE ASISTEN AL HOSPITAL DR. JULIO RODRÍGUEZ, CUMANÁ, ESTADO SUCRE.
<b>Subtítulo</b>	

Autor(es)

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
<b>Campos G., Miguel A.</b>	<b>CVLAC</b>	5.861.122
	<b>e-mail</b>	miguecampos86@cantv.net
	<b>e-mail</b>	miguecampos86@hotmail.com
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	

Palabras o frases claves:

<b>Enfermedad Cardiovascular, Diabetes tipo 2, Factores de riesgo.</b>

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Con la finalidad de evaluar las variaciones hemostáticas, lipídicas y los niveles de homocisteína, como factores de riesgo cardiovascular, se estudiaron 80 individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 25 y 50 años, y con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 como única patología, que asistieron a la Unidad de Diabetes “Dra. Iris García de Mora”, del Hospital Especial “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre, durante noviembre 2007 y abril 2008. Se determinaron los valores de fibrinógeno (Fg), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), conteo plaquetario (CP), tiempo de sangría (TS), volumen medio plaquetario (VMP), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), de baja densidad (LDL-C), y de muy baja densidad (VLDL-C), triglicéridos (TG) y homocisteína (Hcys), y se compararon contra los valores de un grupo control de un mismo número de individuos aparentemente sanos, de ambos sexos e igual rango de edad. Para calcular las diferencias estadísticas entre ambos grupos, se aplicó la prueba de ANOVA a un nivel de confiabilidad de 95%. Los resultados obtenidos para el grupo de pacientes diabéticos indicaron hiperfibrinogenemia, con diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ), lo que se interpreta como un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, aunque los valores de los tiempos de coagulación (TP y TTPa) no mostraron variación respecto al grupo control, al igual que la valoración plaquetaria (TS y VMP) que reveló valores promedio dentro del rango de referencia y con diferencias estadísticas no significativas ( $p > 0,05$ ), excepto para el CP que resultó con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Todos los parámetros del perfil lipídico resultaron con variaciones estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ) a excepción del HDL-C que no mostró diferencias estadísticas, permitiendo establecer un estado de dislipidemia y mayor riesgo aterogénico en el grupo experimental. También se encontró aumento de la concentración de homocisteína, con diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0,01$ ) lo cual presume un riesgo trombotico moderado. De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que la hiperfibrinogenemia, dislipidemia e hiperhomocisteinemia encontradas en el grupo de diabéticos tipo 2, le otorgan mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en comparación con el grupo control.

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail				
	ROL	CA <input type="text"/>	AS <input type="text"/>	TU <input type="text"/>	JU <input type="text"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				
	ROL	CA <input type="text"/>	AS <input type="text"/>	TU <input type="text"/>	JU <input type="text"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				
	ROL	CA <input type="text"/>	AS <input type="text"/>	TU <input type="text"/>	JU <input type="text"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				
	ROL	CA <input type="text"/>	AS <input type="text"/>	TU <input type="text"/>	JU <input type="text"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				

Fecha de discusión y aprobación:

**Año**      **Mes**      **Día**

--	--	--

Lenguaje: SPA \_\_\_\_\_

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Trabajo de Ascenso	Word

Alcance:

**Espacial :** \_\_\_\_\_ (Opcional)

**Temporal:** \_\_\_\_\_ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciado \_\_\_\_\_

Nivel Asociado con el Trabajo: Agregado \_\_\_\_\_

Área de Estudio: Ciencias \_\_\_\_\_

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

Universidad de Oriente \_\_\_\_\_

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

**Derechos:**

Yo, Miguel A. Campos G, declaro por medio de la presente que autorizo a la Universidad de Oriente, al uso del presente trabajo con fines educativos.

---

---

---

---

---

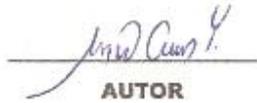
---

---

---

---

---

  
AUTOR