

RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLICOSILADA E INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMI-NÓGENO-1 EN DIABÉTICOS TIPO 2

Flor Haydee Iparraquirre López

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación entre el nivel hemoglobina glicosilada y la prevalencia de inhibidor del activador del plasminógeno tipo - 1 elevado en pacientes diabéticos tipo 2. El tipo de estudio fue cuantitativo y el diseño descriptivo de corte transversal, se seleccionó 632 pacientes mayores de 18 años, 263 varones y 369 mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 2, se analizaron los marcadores plasmáticos: PAI -1, tPA, fibrinógeno y homocisteína. El estado de la diabetes tipo 2 se evaluó con la HbA1c, considerándose paciente no controlado con valores de Hb1c >5,9%. Entre los principales resultados el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 elevado (HbA1c >5,9%) tiene una prevalencia de 74,4% de PAI-1 elevado mientras que los pacientes con HbA1c normal tienen una prevalencia de 40,7, significa que los pacientes que no controlan su perfil glicémico tienen 3,9 (Odd Ratio) veces más riesgo de presentar niveles elevados de PAI -1 en relación a los pacientes con glicemia controlada. Además, los pacientes con perfil de glucosa alterada tienen 1,6 veces más riesgo de presentar niveles elevados de fibrinógeno y 1,5 veces más riesgo de tener tPA elevado, no se observó asociación entre los niveles de homocisteína plasmático en pacientes diabéticos no controlados, estimado con el modelo de regresión logística. Se concluye que los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados presentan un incremento en la prevalencia Inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 elevada.

Palabras clave: Inhibidor activador del plasminógeno tipo -1, HbA1c, diabetes.

RELATIONSHIP BETWEEN GLYCOSILATED HEMOGLOBIN AND INHIBITOR OF PLASMINOGEN ACTIVATOR-1 AMONG TYPE 2 DIABETICS

ABSTRACT

The objective was to determine the relationship between the glycosylated hemoglobin level and the prevalence of type - 1 plasminogen activator inhibitor elevated in type 2 diabetic patients. The type was quantitative, design descriptive and crosssectional, 632 elderly patients were selected. 18 years, 263 men and 369 women diagnosed with type 2 diabetes, analyzed the plasma markers: PAI -1, tPA, fibrinogen and homocysteine. The status of type 2 diabetes was evaluated with HbA1c, considering itself uncontrolled patient with Hb1c values > 5.9%. Among the main results, the group of high type 2 diabetic patients (HbA1c > 5.9%) has a prevalence of 74.4% of elevated PAI-1 while patients with normal HbA1c have a prevalence of 40.7, which means that Patients who do not control their glycemic profile have 3.9 (Odd Ratio) times more risk of presenting high levels of PAI -1 in relation to patients with controlled glycemia. In addition, patients with an altered glucose profile have a 1.6 times higher risk of presenting high levels of fibrinogen and a 1.5 times higher risk of having high tPA, no association was observed between plasma homocysteine levels in uncontrolled diabetic patients, estimated with the logistic regression model. It is concluded that uncontrolled type 2 diabetic patients have an increase in the prevalence of the inhibitor of the raised type -1 plasminogen activator.

Keywords: Plasminogen activator inhibitor tipo -1, HbA1c, diabetes.

Revisado: 14.06.17
Aceptado para publicación: 31.07.18

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son epidémicas en la mayor parte del mundo; se estima que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, una cifra que puede llegar a 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones. (1,2,3).

Se analiza la relación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo - 1 con los niveles de hemoglobina glicosilada porque son indicadores de cambios en el estado vascular del paciente con diabetes tipo 2, lo cual implica costos derivados del tratamiento y calidad de vida de la diabetes, y se convierten en una de las principales partidas presupuestarias que deben asumir las sanidades públicas. Por ello, conocer la prevalencia de DM tipo 2 es de importancia capital para determinar el estado de salud de la población y la planificación de los recursos destinados a su atención y prevención. (4,5,6). Se han llevado a cabo múltiples estudios que han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes mellitus. En parte este hecho está justificado por una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen la hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. Además, en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación, con aumento del PAI -1, fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, albuminuria, inflamación crónica y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico.(7) El 80% de todas las muertes relacionadas con la DM es atribuible a las manifestaciones macro vasculares de la enfermedad, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como del aumento del riesgo de fallo cardíaco (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no DM (8,9,10,11). Además, esta mortalidad es más prematura, debido a un incremento PAI -1, fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico (12). Esta investigación aporta evidencias que pueden ayudarnos a usar más racionalmente y de modo costo efectivo, los marcadores con los que se monitorea a los pacientes con diabetes tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

El tipo de investigación fue cuantitativa, el diseño descriptivo de corte transversal, correlacional y prospectivo, porque el estudio se efectuó de julio del 2015 a junio del 2016 y la recolección de datos se realizó a partir de fuentes primarias La población del presente trabajo fue 1215 pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de diabetes tipo 2 procedentes del consultorio externo del servicio de endocrinología, se realizó los siguientes marcadores plasmáticos: PAI -1, tPA, Fibrinógeno y homocisteína. La condición de diabetes mellitus tipo 2 se evaluó con HbA1c, considerándose a un paciente no controlado cuando los valores de HbA1c \geq 5,9.

Se realizó un muestreo probabilístico, en el periodo de estudio entre julio del 2015 a junio del 2016, la estimación del tamaño de la muestra se realizó para la frecuencia del 50% que asegura la máxima variabilidad de la frecuencia de los marcadores de daño endotelio evaluados, con un nivel de confianza del 95% y un error tolerado de 2,7%, determinándose un tamaño muestral de 632 pacientes diabéticos tipo 2. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado, un detallado cuestionario fue usado para coleccionar la información de filiación, enfermedad actual, antecedentes personales, historia familiar, factores de estilo de vida (tabaquismo y actividad física), pruebas de laboratorio y diagnóstico definitivo.

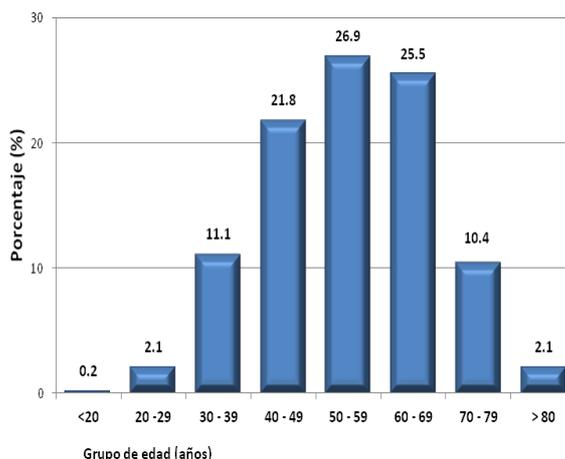
Descripción del equipo empleado. El PAI -1 y tPA fueron medidos por el método Gold Estándar para esta prueba (ELISA Asserachrom - Stago, France), usando procedimientos estandarizados.(13) Homocisteína plasmática fue medida por el método de Inmunoensayo automatizado (Hemosil - instrumentation laboratory-ACL- Elite/Elite Pro), Fibrinógeno (método de Clauss), La determinación de Hemoglobina A1c (HbA1c) se basó en el método de inmuno ensayo turbidimétrico de inhibición (TINIA) para sangre completa hemolisada. (COBAS- ROCHE) (14)

Procesamiento de datos. Se empleó el paquete, SPSS 21® de IBM y R statistic versión 3.0.2, las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios, errores estándar, las estimaciones puntuales de los Odds ratio se acompañan con intervalos de confianza al 95%. Se tolera un error tipo I de 0.05 para los test estadísticos, aplicamos análisis de conglomerados en las variables de mayor correlación (15).

RESULTADOS

Participaron 632 pacientes de los cuales las mujeres representaron el 58,4% y los varones el 41,6% de la muestra, con edades comprendidas entre 18 – 88 años, con un promedio de edad de 54,7 y desviación estándar de 12,7 años, su distribución se presentan en la gráfica 1.

Gráfica 1. Distribución según grupo de edad de pacientes diabéticos tipo 2.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Frecuencias de los marcadores plasmáticos según los niveles HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.^F

	Grupo HbA1c Normal n = 366		Grupo HbA1c elevada n = 266		Odds Ratio (IC95%: Limite inferior-Limite superior)
	(%)	E.E	(%)	E.E	
PAI -1 elevado	40,4	2,6	74,4	2,7	3,9(2,78 - 5,69)
Fibrinógeno elevado	15,6	1,9	25,2	2,7	1,6(1,06 - 2,54)
tPA elevado	29,2	2,4	43,6	3,0	1,5(1,03 - 2,11)
Homocisteína elevado	17,5	2,0	22,2	2,6	0,8(0,51 - 1,23)

Fuente: Elaboración propia. F: Odds ratio obtenido por regresión logística.

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla 1, el 74,4% tiene el PAI -1 elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con HbA 1c elevada, representando un odd ratio de 3,9 más riesgo en la frecuencia PAI elevado, es decir, si un paciente tiene la hemoglobina glicosilada alta prácticamente tiene cuatro veces más probabilidad de presentar un PAI -1 elevado en comparación con los pacientes con HbA1c Normal. Según el intervalo de confianza al 95% del OR (2,78 - 5,69), siendo mayor de uno, probado con el test de Wald, se obtuvo un valor p menor de

0,05; por lo tanto, rechazamos la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación que los niveles elevados del inhibidor del Activador del Plasminógeno -1 se relacionan con los niveles elevados de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (HbA1c >5,9%) tienen un el promedio más alto de PAI -1 en relación al grupo de diabéticos no controlados (HbA1c <=5,9%), lo cual nos hace inferir que el PAI tipo -1 es sensible con cambios en los niveles de glicemia, y analizando en pacientes diabéticos tipo 2 no controlados tienen 3,9 veces más riesgo de presentar niveles elevados de PAI -1 entre otras asociaciones. Cuando se analizó como variables cuantitativas los valores PAI -1 y Hb1c encontramos un coeficiente de correlación de Pearson positivo y significativo, además de correlacionar con marcadores como tPA, fibrinógeno y homocisteína.

Según Festa A., et al (16), en los individuos sanos o no diabéticos, la progresión de los niveles de PAI -1 en el tiempo se asoció con la incidencia diabetes incidente después de ajustar los datos demográficos, tabaquismo y los niveles basales de PAI -1. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo comunes para la diabetes, como el índice de masa corporal y resistencia a la insulina. Tanto los niveles de fibrinógeno y PAI -1 están elevados en sujetos prediabéticos; sin embargo, sólo los niveles de PAI -1 aumentan con los niveles crecientes de HbA1c y el desarrollo de la diabetes, los resultados del presente estudio guardan coherencia con el estudio de Festa A., et al.

Los estudios de corte transversal de Festa y Juhan-Vague han mostrado una relación entre el PAI -1 con la insulina y proinsulina en ayunas(10), con componentes del síndrome de resistencia a la insulina, incluyendo la obesidad(17), resistencia a la insulina como medida directa(18), guardando relación con hallazgos encontrados. Otros estudios anteriores también han mostrado una relación de la incidencia de diabetes con el aumento de niveles de PAI -1, factor VIII de la coagulación, fibrinógeno. (2,19). Además, D'Agostino en el estudio longitudinal IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) ha demostrado que la relación de PAI -1 con la

incidencia de diabetes fue independiente de los factores de riesgo comunes para diabetes (2) En esta investigación, se valoraron 7 niveles basales de PAI -1, FIB y PCR en relación con la incidencia de diabetes. El presente estudio, tiene la limitación de ser transversal, pese a esta limitación nuestros hallazgos son suficientes para demostrar que los pacientes diabéticos no controlados tienen un trastorno del perfil fibrinolítico, proinflamatorio, procoagulante, como lo demuestran los niveles elevados de PAI -1, fibrinógeno y otras proteínas inflamatorias.

Este hallazgo tiene dos implicaciones importantes, en primer lugar, desde una perspectiva fisiopatológica, añade a nuestro conocimiento, la contribución de la inflamación en el desarrollo de la diabetes. En segundo lugar, desde una perspectiva clínica, la base de estos hallazgos permite plantear que las terapias dirigidas a reducir los niveles plasmáticos de PAI -1 pueden disminuir las complicaciones e incidencia de diabetes tipo 2. Sin embargo, esto debe ser corroborado con los resultados de ensayos controlados y aleatorizados.

En este estudio, además de determinar la relación de los niveles de PAI -1 con los niveles de Hb1ac elevada, se encontró una correlación positiva con el tPA y fibrinógeno. Juhan-Vague y Lyon C, señalan que el PAI -1 como una proteína de fase aguda (definida como aquella cuya concentración plasmática aumenta / disminuye al menos en un 25% durante los trastornos inflamatorios), los niveles elevados de PAI -1 se interpretan en la práctica médica comúnmente como indicativos de fibrinólisis, en lugar de interpretarse como la existencia de un proceso inflamatorio; (17,20) las proteínas clásicas de fase aguda, son la PCR y fibrinógeno, pero en oposición a PAI -1, parecen seguir vías distintas con respecto a la fisiopatología de la diabetes(2). Devaraj S, demuestra una estrecha interrelación de la PCR y el PAI -1 ha sido confirmada experimentalmente en un estudio, mostrando que la PCR produce un aumento dosis - dependiente del tiempo en la expresión de PAI -1 en células endoteliales aórticas humanas (21).

En resumen, los hallazgos del presente estudio amplían el conocimiento actual sobre la relación entre el nivel hemoglobina glicosilada elevada y la prevalencia de inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 elevado; este marcador plasmático no sólo ayuda a monitorear al paciente y tenerlo más controlado, sino que implica poder evaluar el éxito de intervenciones en

dieta y estilos de vida, así poder lograr una mejor calidad de vida en general y menor costo asociado a las complicaciones de la diabetes no controlada.

Por último, las evidencias indicarían que un aumento de los niveles plasmáticos de PAI -1 en pacientes diabéticos tipo 2 no controlado conduce a un riesgo marcado de enfermedad coronaria.

AGRADECIMIENTOS

A la escuela de postgrado de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, como alma Mater de educación superior dentro de la región Huánuco, quienes se preocupan por desarrollar capacidades en los profesionales, nuestro agradecimiento al asesor, Doctor Abner Fonseca Livias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Hamodi Z, Ismail IS, Saif-Ali R, Ahmed KA, Muniandy S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 18 de marzo de 2011 [citado 9 de marzo de 2016]; 10:23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064636/>
2. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. abril de 2002;51(4):1131-7.
3. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. julio de 2004;11 Suppl 1: S56-64.
4. El Boghdady NA, Badr GA. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Cell Biochem Funct*. junio de 2012;30(4):328-34.
5. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, Harper CA, O'Dea K. Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. enero de 2008;31(1):50-6.
6. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, Ovali E, Ersöz HO, Ukinç K, et al. Coagulation and

- fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent* [Internet]. febrero de 2005 [citado 15 de septiembre de 2012];14(1):22-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608477>
7. Yang Z, Wang J-M, Chen L, Luo C-F, Tang A-L, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *J Hum Hypertens* [Internet]. junio de 2007 [citado 28 de abril de 2012];21(6):452-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344910>
 8. Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Ferlisi A, Ciaccio M, Putignano E, et al. Age, homocysteine, and oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. febrero de 2010;29(1):1-6.
 9. Calvo F, Aguillo E, Blasco C, Lorenzo M, Faure E. Diabetes mellitus II. Homocisteína basal y factores asociados. *Av Diabetol*. 2000; 16:189-94.
 10. Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. marzo de 1999;19(3):562-8.
 11. Gerrits AJ, Koekman CA, van Haeften TW, Akkerman JWN. Platelet tissue factor synthesis in type 2 diabetic patients is resistant to inhibition by insulin. *Diabetes*. junio de 2010;59(6):1487-95.
 12. Takazoe K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Soejima H, Miyao Y, et al. Increased plasminogen activator inhibitor activity and diabetes predict subsequent coronary events in patients with angina pectoris. *Ann Med*. abril de 2001;33(3):206-12.
 13. Stago - Stago France, le berceau du Groupe Stago [Internet]. [citado 10 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.stago.fr/a-propos-de-stago/stago-en-france/>
 14. Coba - Roche. Indications [Internet]. [citado 10 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cobas.com/content/internet/product/cobas/en/home/indications.html>
 15. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research*. John Wiley & Sons; 2008. 833 p.
 16. Festa A, Williams K, Tracy RP, Wagenknecht LE, Haffner SM. Progression of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Fibrinogen Levels in Relation to Incident Type 2 Diabetes. *Circulation* [Internet]. 4 de noviembre de 2006 [citado 9 de marzo de 2016];113(14):1753-9. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/113/14/1753>
 17. Juhan-Vague I, Alessi M-C, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost JTH*. julio de 2003;1(7):1575-9.
 18. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 4 de julio de 2000;102(1):42-7.
 19. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 15 de mayo de 1999;353(9165):1649-52.
 20. Lyon CJ, Hsueh WA. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Med*. 8 de diciembre de 2003;115 Suppl 8A:62S-68S.
 21. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 28 de enero de 2003;107(3):398-404

Correo electrónico: hyma2327@yahoo.com