



Universidad Michoacana De San Nicolás De Hidalgo.
Facultad de Químico Farmacobiología.



Tesis.

Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs) y su relación con los Factores de Riesgo Cardiovascular en jóvenes aparentemente sanos.

Que Presenta:

Diana Carolina Villalpando Sánchez.

Para obtener el título de:

Química Farmacobióloga.

Asesora:

Doctora en Farmacología Anel Gómez García.

Morelia, Michoacán. Septiembre del 2015.

ÍNDICE

Índice.....	II
Índice de Figuras.....	V
Índice de Tablas.....	VI
Abreviaturas.....	VII
Glosario.....	X
Resumen.....	XIII
Abstract.....	XIV
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1. Enfermedad Cardiovascular.....	2
2.2. Factores de Riesgo Cardiovascular.....	2
2.2.1. Factores de Riesgo Modificables.....	4
2.2.1.1. Presión arterial elevada.....	4
2.2.1.2. Concentraciones elevadas de colesterol total.....	6
2.2.1.3. Concentraciones elevadas de LDL-colesterol.....	7
2.2.1.4. Concentraciones disminuidas de HDL-colesterol.....	8
2.2.1.5. Tabaquismo.....	9
2.2.1.6. Glucemia basal alterada.....	10
2.2.1.7. Obesidad.....	12
2.2.1.8. Hipertrigliceridemia.....	15
2.2.2. Factores de Riesgo no Modificables.....	16

2.2.2.1. Edad.....	16
2.2.2.2. Género.....	17
2.3. Papel del Estrés Oxidativo en la Enfermedad Cardiovascular.....	17
2.4. Relación entre Estrés Oxidativo y Factores de Riesgo Cardiovascular.....	19
2.4.1. Presión arterial.....	19
2.4.2. Hiperglucemia.....	19
2.4.3. Dislipidemia.....	20
2.4.4. Tabaquismo.....	20
2.4.5. Obesidad.....	21
2.5. Determinación Indirecta del Estrés Oxidativo.....	21
2.6. Productos Avanzados de Oxidación Proteica.....	22
3. Planteamiento del Problema.....	25
4. Justificación.....	27
5. Objetivo General.....	28
6. Objetivos Específicos.....	28
7. Hipótesis.....	29
8. Material y Métodos.....	30
8.1. Tipo de Estudio.....	30
8.2. Población de Estudio.....	30
8.3. Estimación del Tamaño de la Muestra.....	30
8.4. Criterios de Selección.....	31
8.4.1. Criterios de Inclusión.....	31
8.4.2. Criterios de Exclusión.....	31

8.5. Descripción de las Variables.....	32
9. Metodología y Procedimiento.....	36
9.1. Determinaciones Bioquímicas.....	38
9.1.1. Glucosa.....	38
9.1.2. Colesterol.....	39
9.1.3. Colesterol HDL.....	40
9.1.4. Triglicéridos.....	41
9.1.5. Productos Avanzados de Oxidación Proteica.....	42
10. Análisis Estadístico.....	45
11. Resultados.....	46
12. Discusión.....	55
13. Conclusiones.....	60
14. Consideraciones Éticas.....	61
15. Referencias.....	63
16. Relación de Anexos.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Formación de PAOPs por acción de oxidantes clorados producidos por la enzima mieloperoxidasa.....	24
Figura 2.	Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs) en adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular.....	50
Figura 3.	Correlación entre Productos Avanzados de Oxidación Proteica y colesterol total.....	51
Figura 4.	Correlación entre Productos Avanzados de Oxidación Proteica y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c).....	52
Figura 5.	Correlación entre Productos Avanzados de Oxidación Proteica y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c).....	53
Figura 6.	Riesgo relativo de los factores relacionados con el riesgo cardiovascular.....	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Parámetros establecidos para designar y clasificar los niveles de Presión arterial, de acuerdo con la ESH y ESC.....	6
Tabla 2.	Clasificación de las concentraciones de Colesterol total, unido a lipoproteínas de baja (LDL-c) y alta densidad (HDL-c) según el Adult Treatment Panel III.....	8
Tabla 3.	Valores de glucosa sérica para el diagnóstico de Disglucemias según la OMS y la ADA.....	11
Tabla 4.	Valores de IMC para definir obesidad según la OMS.....	13
Tabla 5.	Características clínicas y antropométricas de los adultos jóvenes con y sin riesgo cardiovascular.....	46
Tabla 6.	Relación de adultos jóvenes aparentemente sanos con alteración en determinaciones clínicas y antropométricas.....	47
Tabla 7.	Características bioquímicas de los adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular.....	48
Tabla 8.	Relación de adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular, que presentan alteración en las características bioquímicas.....	49

ABREVIATURAS

°C		Grados Celsius.
λ		Longitud de Onda.
ADA		American Diabetes Association.
ADN.		Ácido Desoxirribonucleico.
ATP-III.		Adult Treatment Panel – III.
cm.		Centímetros.
CO ₂		Dióxido de Carbono.
CHOD.		Enzima Colesterol Oxidasa.
DM.		Diabetes Mellitus.
ECV.		Enfermedad Cardiovascular.
EDTA.		Ácido Etilendiaminotetracético.
EO.		Estrés Oxidativo.
EROs.		Especies Reactivas de Oxígeno.
ESC.		European Society of Cardiology.
ESH.		European Society of Hypertension.
FR.		Factores de Riesgo Cardiovascular.
Frimex.		Factores de Riesgo en México.
GBA.		Glucemia Basal Alterada.
GK.		Enzima Glicerol Quinasa.
GOD.		Enzima Glucosa Oxidasa.
GPO.		Enzima Glicerol-3-Oxidasa.

H ₂ O.		Agua.
H ₂ O ₂ .		Peróxido de Hidrógeno.
HDL-c.		Lipoproteínas de alta densidad.
HOCl.		Ácido Hipocloroso.
HTA.		Hipertensión Arterial.
ICC.		Índice Cintura-Cadera.
IMC.		Índice de Masa Corporal.
ITG.		Intolerancia a la Glucosa.
Kg.		Kilogramos.
Kg/m ²		Kilogramos por metro cuadrado.
KI.		Yoduro de Potasio.
LDL-c.		Lipoproteínas de baja densidad.
µg/mL.		Microgramo por mililitro.
µL.		Microlitros.
µmol/L.		Micromoles por litro.
m.		Metros.
mg/dL.		Miligramo por decilitro.
mmHg.		Milímetros de Mercurio.
mmol/L.		Milimoles por litro.
M.		Molar.
nm.		Nanómetros.
NCEP.		National Cholesterol Education Program.
NO.		Óxido Nítrico.

$^1\text{O}_2$.		Oxígeno Singlete.
$\text{O}_{2..}$		Oxígeno.
O_{2-} .		Radical Superóxido.
OH.		Hidroxilo.
OMS.		Organización Mundial de la Salud.
ONOO.		Peroxinitrilo.
P*.		Diferencia Estadísticamente Significativa.
PBS.		Phosphate Buffered Saline.
PAOPs.		Productos Avanzados de Oxidación Proteica.
POD.		Enzima Peroxidasa.
SOG.		Sobrecarga Oral de Glucosa.
QFB.		Químico Farmacobiología.
RL.		Radicales Libres.
SPSS.		Statistical Product and Service Solutions.
UMSNH.		Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
VLDL-c.		Lipoproteínas de muy baja densidad.

GLOSARIO

Enfermedades Cardiovasculares. Principal problema de salud pública, provocando la mayor cantidad de muertes a nivel mundial. Se consideran Enfermedades Cardiovasculares a la cardiopatía coronaria, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, arteriopatías periféricas, enfermedades cerebrovasculares, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares.

Riesgo cardiovascular. Se define así a la probabilidad de padecer una enfermedad de carácter cardiovascular, por la asociación de múltiples factores predisponentes.

Factores de riesgo. En la actualidad, se define un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo de presentar la misma.

Factor de riesgo cardiovascular. El concepto se aplica a aquellos signos biológicos y hábitos adquiridos que se han encontrado con mayor frecuencia entre los enfermos de cardiopatía en relación con la población general, permitiendo así la identificación de los grupos poblacionales con mayor riesgo de presentar la enfermedad en los próximos años

Factores de riesgo modificables. Son aquellos factores de riesgo susceptibles de cambiar bien sea mejorando el estilo de vida o con terapia farmacológica.

Factores de riesgo no modificables. Son aquellos factores de riesgo imposibles de cambiar como la edad, el género y la herencia.

Estrés oxidativo. Es una alteración bioquímica ocasionada por el desbalance en la producción de especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante, que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos, los cuales provocan deterioro y muerte celular.

Productos Avanzados de Oxidación Proteica. Son formados durante el estrés oxidativo por acción de los oxidantes cloraminados, definidos como proteínas que contienen entrecruzamiento ditirosínico y son considerados como marcadores confiables del grado de modificaciones oxidativas proteicas.

Adultos jóvenes. Personas cuya edad se encuentra comprendida entre los 18 y los 30 años.

Peso. Fuerza con la que los cuerpos son atraídos hacia el centro de la tierra por acción de la gravedad.

Talla. Medida de una persona de los pies a la cabeza.

Índice de Masa Corporal. Magnitud adimensional que relaciona el peso del cuerpo con la altura, y que se emplea para medir la cantidad total de tejido graso de una persona.

Obesidad. Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, y cuyo IMC es igual o superior a 30 Kg/m^2 .

Índice Cintura-Cadera. Medida que relaciona la circunferencia de cintura y de cadera de una persona.

Porcentaje de Grasa Corporal. Es la parte del cuerpo no magra (es decir, la no formada por músculos, huesos, órganos, sangre, etc.) constituida por tejido adiposo. Siendo un parámetro más exacto que el IMC para definir el estado de adiposidad de una persona.

Índice de Masa Corporal. Cifra que se utiliza para determinar el riesgo cardiovascular. Se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la talla en metros ($IMC = \text{Peso} / \text{talla}^2$).

Presión arterial. Fuerza que ejerza la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeada por el corazón.

Glucosa. Aldohexosa de seis átomos de carbono. Principal fuente energética para los organismos.

Colesterol. Alcohol esteroídico. Participa en la estructura de algunas lipoproteínas plasmáticas y a su presencia en exceso se le atribuye la génesis de aterosclerosis.

HDL-c. Lipoproteína de alta densidad que transporta el colesterol desde los tejidos del organismo hasta el hígado, retirándolo de las arterias para su excreción hepática.

LDL-c. Lipoproteína de baja densidad que transporta el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos.

Triglicéridos. Lípidos compuestos por una molécula de glicerol, que contiene esterificados tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados o insaturados.

RESUMEN

PRODUCTOS AVANZADOS DE OXIDACIÓN PROTEICA Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN JÓVENES APARENTEMENTE SANOS.

Introducción: Según la Organización Mundial de la Salud, se consideran Enfermedades Cardiovasculares (ECV) a la cardiopatía coronaria, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas y arteriopatías periféricas, entre otras. El concepto de factor de riesgo de ECV se aplica a aquellos signos biológicos y hábitos adquiridos que se encuentran con mayor frecuencia, permitiendo la identificación de los grupos poblacionales con mayor riesgo de presentar la enfermedad. El estrés oxidativo y el daño producido por las EROs son reconocidos como factores para complicaciones cardiovasculares, relacionadas fundamentalmente con aumento de presión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina. Witko-Sarsat y cols. en 1996 desarrollaron un ensayo espectrofotométrico que permitió detectar la formación de Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs), y propusieron su medida como marcador para estimar el daño oxidativo en proteínas plasmáticas.

Objetivo: Evaluar la asociación de las concentraciones plasmáticas de PAOPs con los factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes aparentemente sanos.

Material y Métodos: Estudio transversal comparativo prospectivo en 120 estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH, se determinó su peso y talla, para calcular su Índice de masa corporal (IMC), Índice cintura-cadera (ICC), presión arterial (PA) y se les colectó una muestra de 10ml de sangre para la cuantificación de PAOPs, glucosa, colesterol total, lipoproteínas (de alta, baja y muy baja densidad) y triglicéridos.

Resultados: Los grupos de jóvenes con y sin riesgo cardiovascular fueron homogéneos en peso, talla y tensión arterial ($P > 0.05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a su edad, IMC, circunferencia de cintura, y porcentaje de grasa corporal ($P < 0.05$), además de perfil lipídico ($P < 0.0001$). Se presentó diferencia estadísticamente significativa entre las cifras de PAOPs en jóvenes con riesgo cardiovascular ($38.14 \pm 13.90 \mu\text{mol/L}$) y sin riesgo cardiovascular ($41.63 \pm 9.58 \mu\text{mol/L}$) ($P < 0.05$). PAOPs correlacionaron negativamente con colesterol total ($r = -0.232$, $P = 0.014$) y LDL-c ($r = -0.364$, $P = 0.0001$).

Conclusiones: Existe asociación entre PAOPs y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, principalmente colesterol total, HDL-c y LDL-c en adultos jóvenes aparentemente sanos. Se conoce que PAOPs participa activamente en las complicaciones cardiovasculares, por lo que su cuantificación contribuye a la determinación indirecta del estado oxidativo del organismo, y su asociación a factores de riesgo cardiovascular coadyuva en la probable predicción de ECV en adultos jóvenes aparentemente sanos. El estudio del estado metabólico y oxidativo de jóvenes de aspecto saludable es de importancia en la prevención de ECV en etapas posteriores de la vida, y se requiere de más estudios longitudinales para estudiar su evolución.

Palabras Clave: PAOPs, Riesgo Cardiovascular, Factores de Riesgo, Dislipidemia, Estrés Oxidativo.

ABSTRACT

ADVANCED OXIDATION PROTEIN PRODUCTS AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN YOUNG APPARENTLY HEALTHY PEOPLE

Introduction: World Health Organization considers as cardiovascular disease to the coronary heart disease, rheumatic heart disease, congenital heart disease and peripheral arterial disease, among others. The concept of CVD risk factor applies to those biological signs and acquired habits that are most frequently presented, allowing the identification of the population groups with higher risk of developing the disease. Oxidative stress and damage from ROS are recognized as factors for cardiovascular complications, mainly related to increased blood pressure, dyslipidemia and insulin resistance. Witko-Sarsat et al. developed a spectrophotometric assay that allowed detecting the formation of Advanced Oxidation Protein Products (PAOPs), and proposed its measure as a marker to estimate the oxidative damage in plasma proteins.

Objective: To evaluate the association of plasma concentrations of PAOPs with cardiovascular risk factors in apparently healthy young adults.

Material and Methods: Prospective comparative cross-sectional study on 120 students of the Faculty of Chemical-Pharmacobiology UMSNH, weight and height was determined to calculate body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR) and blood pressure (BP) were also determined. A 10ml venous blood sample was extracted, for quantifying PAOPs, glucose, total cholesterol, (high, low and very low density) and triglycerides.

Results: Groups of young people with and without cardiovascular risk were homogeneous in weight, height and blood pressure ($P > 0.05$). Statistically significant differences were found between groups respect to age, BMI, waist circumference, body fat percentage ($P < 0.05$), and lipid profile ($P < 0.0001$). Statistically significant difference between concentrations of PAOPs in young people with cardiovascular risk (38.14 ± 13.90 mmol/L) and without cardiovascular risk (41.63 ± 9.58 mmol/L) ($P < 0.05$) was presented. PAOPs correlated positively with HDL-c ($r = 0.338$, $P = 0.0001$) and negatively with total cholesterol ($r = -0.232$, $P = 0.014$) and LDL-c ($r = -0.364$, $P = 0.0001$).

Conclusions: An association between PAOPs and traditional cardiovascular risk factors was found, particularly on total cholesterol, HDL-c and LDL-c in apparently healthy young adults. PAOPs in plasma are actively involved in cardiovascular complications, so PAOPs quantification contributes to the indirect determination of the oxidative status in the organism, and its association with cardiovascular risk factors contributes in the prediction of cardiovascular disease in apparently healthy young adults. The study of metabolic and oxidative state in apparently healthy young adults is important in the prevention of cardiovascular disease in later life, more additional longitudinal studies are required to study their evolution.

Keywords: AOPPs, Cardiovascular Risk, Risk Factors, Dyslipidemia, Oxidative Stress.

1. INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo pasado un grupo de enfermedades no infecciosas pasó a ser la causa principal de mortalidad: las Enfermedades Cardiovasculares, las cuales comenzaron a aumentar rápidamente, pero era muy poco lo que se sabía de sus causas y orígenes.

La epidemiología cardiovascular empezó en los años treinta como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad, todavía en los años cincuenta se consideraba que los individuos que presentaban una Enfermedad Cardiovascular eran personas con mala suerte. (1).

Ahora se sabe que la pérdida de función cardíaca y cerebral como resultado de la reducción en el flujo sanguíneo son denominadas ataque al corazón e infarto, respectivamente; estas manifestaciones clínicas de aterosclerosis son frecuentemente conocidas como enfermedad coronaria arterial y cerebrovascular; a su vez, las patologías de estos síndromes clínicos se conocen con el término colectivo de Enfermedades Cardiovasculares.

Alrededor de los últimos 40 años, un número de variables clínicas y de laboratorio han probado valor predictivo en la incidencia de Enfermedades Cardiovasculares, y han sido cualificados como Factores de Riesgo Cardiovascular. (2).

2. ANTECEDENTES

2.1. Enfermedad Cardiovascular.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideran Enfermedades Cardiovasculares (ECV) a la cardiopatía coronaria, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Cifras establecidas por la OMS, estiman que las ECV son uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo, siendo la primera causa de mortalidad al ocasionar 17 millones de muertes al año. Las ECV son responsables también de 32 millones de eventos coronarios y accidentes cerebro-vasculares, de los cuales entre el 40-70% son fatales en países desarrollados (3).

2.2. Factores de Riesgo Cardiovascular.

En la actualidad, se define un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo de presentar la enfermedad de interés (4).

El concepto de factor de riesgo de la ECV se aplica a aquellos signos biológicos y hábitos adquiridos que se han encontrado con mayor frecuencia entre los enfermos de cardiopatía en relación con la población general, permitiendo así la identificación de los grupos poblacionales con mayor riesgo de presentar la enfermedad en los próximos años (1).

En la actualidad los factores de riesgo para ECV han sido agrupados en modificables que son susceptibles de cambiar bien sea mejorando el estilo de vida o con terapia farmacológica, y no modificables que son aquellos imposibles de cambiar como la edad, el género y la herencia (5).

A partir del estudio de Framingham (6) se identificaron los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, que son los que siguientes: hipertensión arterial, niveles elevados de colesterol y/o reducidos de HDL-colesterol, tabaquismo, Diabetes mellitus y edad.

Además de estos, las Directrices de la World Heart Federation (7) destacan otros factores de riesgo, que pueden aumentar el riesgo total, tales como: sobrepeso, obesidad, inactividad física, estrés, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, factores genéticos y raciales.

En México, en el año 2000 cerca de 30 millones de adultos (60.5% de la población) presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular. Mientras que en 2007, los datos del estudio Frimex (Factores de Riesgo en México) mostraron que el 71.9% de los 140,017 participantes tenían sobrepeso u obesidad, 26.5% hipertensión y 40% hipercolesterolemia; 35.5% de los hombres y 18.1% de las mujeres eran fumadores, y 19.4% presentaba Diabetes (8).

Sin embargo, la importancia de cada factor de riesgo es relativa y puede variar en las diferentes poblaciones. La identificación de estos factores y su distribución en la población es importante dado que existe evidencia de que al tomar acciones en contra de éstos, el riesgo de ECV puede ser disminuido significativamente (9,10).

Estudios epidemiológicos han establecido que múltiples factores de riesgo incrementan la probabilidad de ECV, dado que los Factores de Riesgo Cardiovascular (FR) tienden a reforzarse entre sí en su influencia de mortalidad y morbilidad. Así pues un FR específico influencia el riesgo de una persona a presentar ECV. Los FR tienden a agregarse y usualmente aparecen en combinación (11).

Se ha observado además, que los factores de riesgo están presentes a edades cada vez más tempranas, por lo tanto su cuantificación en una población de adultos jóvenes adquiere especial relevancia al contribuir a focalizar estrategias de prevención; ya que éstos constituyen un grupo más susceptible de cambiar conductas y establecer hábitos de vida más saludable, que permitan retrasar o minimizar la aparición de enfermedades crónicas en años posteriores (12).

2.2.1. Factores de Riesgo Modificables.

2.2.1.1. Presión arterial elevada.

El séptimo informe del Joint National Committee elaboró una nueva clasificación de la presión arterial para los adultos de edad ≥ 18 años, que incluye una nueva categoría denominada prehipertensión, puesto que estos individuos presentan un aumento del riesgo de progresión a hipertensión y muestran un aumento del riesgo de ECV.

En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total (13). Entre ellas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes. En 2008, en el mundo se habían diagnosticado de hipertensión aproximadamente el 40% de los adultos mayores de 25 años (14).

La Hipertensión Arterial (HTA) está distribuida en todas las regiones del mundo, atendiendo a múltiples factores de índole económico, social, cultural, ambiental y étnico. Su prevalencia creciente se atribuye al aumento de la población, al envejecimiento y a factores de riesgo relacionados con el comportamiento, como la dieta elevada en grasas saturadas, el uso nocivo del alcohol, la inactividad física, el sobrepeso o la exposición prolongada al estrés (15).

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular muy importante y en el 90% de los casos de reciente diagnóstico se desconoce el mecanismo que la inicia. Constituye la enfermedad crónica más frecuente en la sociedad moderna (16).

Las consecuencias adversas de la HTA para la salud son complejas porque muchos pacientes tienen además otros factores de riesgo que aumentan la probabilidad de infarto al miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. Entre esos factores de riesgo se encuentran el consumo de tabaco, la obesidad, la hipercolesterolemia y la Diabetes mellitus.

De acuerdo con las guías para el manejo de hipertensión arterial, de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC), los valores asignados para definir hipertensión arterial se muestran en la Tabla 1 (17).

Tabla 1. Parámetros establecidos para designar y clasificar los niveles de presión arterial, de acuerdo con la European Society of Hypertension y European Society of Cardiology.

Categoría	Presión Sistólica (mmHg).		Presión Diastólica (mmHg).
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120 -129	y/o	80 – 84
Normal Elevada	130 – 139	y/o	85 – 89
Hipertensión Grado 1	140 – 159	y/o	90 – 99
Hipertensión Grado 2	160 – 179	y/o	100 – 109
Hipertensión Grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión Sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

mmHg: Milímetros de mercurio. (17).

2.2.1.2. Concentraciones elevadas de colesterol total.

La asociación de las alteraciones del metabolismo lipídico y las ECV está ampliamente demostrada por diversos estudios epidemiológicos, de manera que, en la actualidad, constituyen uno de los principales factores de riesgo de ECV. Así se demuestra que existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático y las ECV, que se acentúa cuando las concentraciones de colesterol superan los 200 mg/dL, con una pendiente que aumenta de forma exponencial y paralela a la curva de mortalidad global (18).

El impacto de las ECV ateroscleróticas es especialmente relevante en regiones en transición epidemiológica. Dentro de los factores de riesgo asociados, las dislipidemias constituyen uno de los elementos etiopatogénicos más significativos (19).

Si bien la hipercolesterolemia y las alteraciones del metabolismo lipídico son uno de los principales factores de riesgo de ECV, también es cierto que son factores modificables que permiten intervención junto a la presión arterial y el consumo del tabaco. Así pues, la normalización de las alteraciones del metabolismo lipídico y la reducción en la prevalencia de hipercolesterolemia podría contribuir a modificar la estabilidad de las tasas de mortalidad cardioisquémica, disminuyéndola de forma sustancial (18).

2.2.1.3. Concentraciones elevadas de LDL-colesterol.

Los niveles plasmáticos elevados de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) son un factor de riesgo pro-aterogénico ampliamente demostrado (19).

La concentración de colesterol de las LDL-c en los adultos jóvenes predice la aparición de ECV en una fase posterior de la vida, lo cual respalda la idea de que se debe considerar la relación entre el LDL-c y la aparición de ECV como un proceso continuo que se inicia en una etapa temprana de la vida (2).

En las guías de tratamiento para disminuir los lípidos y el riesgo de enfermedad coronaria diseñadas por el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III) se considera la determinación de las concentraciones de LDL-c, como el primer paso en la evaluación del riesgo de padecer ECV. Y se recomienda que a todo adulto mayor de veinte años se le realice un perfil lipídico cada cinco años. En función de

los valores obtenidos, las concentraciones de colesterol y sus derivados se clasifican en deseables, limítrofes o altas, de acuerdo con la Tabla 2 (20).

Tabla 2. Clasificación de las concentraciones de colesterol total, unido a lipoproteínas de baja (LDL-c) y alta densidad (HDL-c) según el Adult Treatment Panel III.

Colesterol Total (mg/dL).	
< 200	Deseable.
200 - 239	Límite Alto.
≥ 240	Alto.
LDL-c (mg/dL).	
< 100	Óptimo.
100 – 129	Casi óptimo.
130 – 159	Límite alto.
160 – 189	Alto.
≥ 190	Muy alto.
HDL-c (mg/dL).	
< 40	Bajo.
≥ 60	Alto.

LDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; mg/dL: Miligramos por decilitro. (20).

2.2.1.4. Concentraciones disminuidas de HDL-colesterol.

Estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y clínicos, indican que los niveles de colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-c) se correlacionan en forma independiente e inversa con la presencia de enfermedad cardiovascular, indicando que las HDL-c constituyen un factor protector antiaterogénico (21, 22).

Esto ha llevado a considerar activamente el papel de los niveles de HDL-c en las estrategias de manejo de las ECV ateroscleróticas. Actualmente, se recomienda la medición rutinaria de los niveles plasmáticos de HDL-c en la evaluación del riesgo cardiovascular y se considera como nivel aceptable un HDL-c > 40mg/dl. Niveles inferiores son considerados factores de riesgo para presentar enfermedad coronaria (23).

Se calcula que un aumento de 1 mg/dL en la concentración de HDL-c se asocia a una disminución del 2% de riesgo coronario en los varones y de un 3% en las mujeres (2).

2.2.1.5. Tabaquismo.

El tabaquismo es un reconocido factor de riesgo para la generación y progresión de enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico y un nocivo hábito que practican alrededor de 95 millones de personas que radican en América Latina y el Caribe (24).

Freedman y cols. señalan que el tabaquismo influye negativamente en los niveles de triglicéridos y colesterol, pues su aumento eleva el riesgo de ataques al corazón. Es biológicamente plausible que un significativo aumento en la presión arterial acompaña a la inhalación de cada cigarrillo y este efecto se mantiene aún en personas que han fumado durante largo tiempo, lo que demuestra que no existe tolerancia del organismo al estímulo que la nicotina produce sobre la actividad del sistema nervioso simpático encargado de la vasoconstricción que conduce al aumento de la presión arterial (25).

La asociación del tabaquismo con la hipertensión arterial es una asociación potencialmente aterogénica de factores de riesgo que influyen negativamente en la evolución clínica de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (26).

2.2.1.6. Glucemia basal alterada.

La progresión desde la normoglucemia a la Diabetes puede tardar varios años, lo que conlleva lógicamente estadios intermedios de disglucemia. Una definición radicalmente distinta ha sido recientemente introducida en Estados Unidos para describir colectivamente a los individuos con Glucemia basal alterada (GBA) o Intolerancia a la glucosa (ITG), subrayando su alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro (27).

Diversos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia que estas alteraciones corresponden a poblaciones diferentes, con tan sólo un reducido número de sujetos que comparten ambas entidades. Esto es debido a que poseen un mecanismo patogénico diferente. La GBA se caracteriza por un déficit en la fase de secreción precoz de insulina y por un aumento en la resistencia hepática a la acción de esta hormona, lo que se traduce en un incremento de la neoglucogenia hepática. Por otra parte la ITG se caracteriza por aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina en el músculo, así como por un déficit de secreción de insulina, tanto en la fase precoz como en la tardía (27).

En función de los valores obtenidos de glucosa basal y sobrecarga oral de glucosa (SOG) las alteraciones en la glucemia se clasifican de acuerdo a los parámetros establecidos por la OMS y la ADA, tal como se muestra en la Tabla 3 (28).

Tabla 3. Valores de glucosa sérica para el diagnóstico de Disglucemias según la OMS y la ADA.

Categoría	Glucemia Basal (mg/dL).	Glucemia a las 2 hrs de SOG (mg/dL).
Normal	110 OMS.	< 140 OMS.
	100 ADA.	
GBA	110 – 125 OMS.	---
	100 – 125 ADA.	
ITG	---	140 – 200 OMS, ADA.
DM	> 126 OMS, ADA.	>200 OMS, ADA.

GBA: Glucemia basal alterada; ITG: Intolerancia a la glucosa; DM: Diabetes Mellitus; OMS: Organización Mundial de la Salud; ADA: American Diabetes Association. (28).

Desde el aspecto clínico y genético, la Diabetes Mellitus (DM) constituye un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos de carácter crónico, y etiología múltiple caracterizados por una concentración anormal elevada de glucosa en sangre (26).

Varios procesos patogénicos están relacionados en el desarrollo de diabetes. El rango de destrucción autoinmune de las células beta del páncreas consecuentemente produce deficiencia en la insulina y anormalidades que resultan en la resistencia a su acción. La base de estas anormalidades es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana. Deficiencias en la acción de la insulina producen una secreción inadecuada o una respuesta disminuida de los tejidos. Deterioro en la secreción insulínica y defectos en su acción frecuentemente coexisten en el mismo paciente y es poco claro cuál anormalidad es la causa principal de la hiperglicemia (29).

A menudo los síntomas no son severos, o pueden estar ausentes, sin embargo la hiperglucemia puede ser suficiente para causar cambios patológicos y funcionales que pueden existir desde largo tiempo antes que el diagnóstico sea hecho (30).

La glucosilación de las proteínas tisulares y otras macromoléculas y un exceso en la producción de componentes poli-oles de la glucosa son algunos de los mecanismos por los cuales la hiperglucemia crónica produce daño. Pacientes con diabetes tienen una incidencia elevada de padecer arterosclerosis cardiovascular, enfermedades vasculares periféricas y cerebrovasculares (31).

En pacientes con diabetes, el riesgo de aterosclerosis es de tres a cinco veces mayor que en las personas no diabéticas, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo, aunque la hipertensión y concentración anormal de lípidos son también más comunes en diabéticos que en el resto de la población (32, 33).

Estudios arrojan evidencias de que la DM es la responsable del 80% de las muertes por aterosclerosis coronaria, donde más de la mitad de pacientes con reciente diagnóstico presentan evidencias de problemas cardiovasculares (33).

2.2.1.7. Obesidad.

La obesidad se define como una excesiva cantidad de grasa o tejido adiposo en relación a la masa muscular del cuerpo (34) y se trata de un trastorno que da origen a múltiples problemas de salud. Factores genéticos y moleculares, junto con circunstancias coadyuvantes y desencadenantes ambientales y conductuales, intervienen en su patogenia y condicionan su tratamiento de forma decisiva (35).

La obesidad es hoy una pandemia global, constituyendo un importante problema de salud, tanto en naciones del primer mundo como en países en desarrollo, en particular en los entornos urbanos (36). Ésta puede detectarse a través del estado nutricional con el cálculo del índice de masa corporal (IMC), el cual es el indicador que tiene la más alta correlación con la grasa corporal. El IMC es una medida que se obtiene al dividir el peso en kilogramos de una persona entre el cuadrado de su altura en metros (Kg/m^2) (34). De acuerdo con la OMS, los parámetros para clasificar la obesidad a partir del IMC se resumen en la Tabla 4 (35).

Tabla 4. Valores de IMC para definir obesidad según la OMS.

Categoría	IMC (Kg/m^2).
Peso Escaso.	< 18.5
Peso Normal.	18.5 - 24.9
Sobrepeso.	25 - 29.9
Obesidad de Grado 1.	30 - 34.9
Obesidad de Grado 2.	35 - 39.9
Obesidad Mórbida.	40 - 49.9
Obesidad Supermórbida.	> 50

IMC: Índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; Kg/m^2 : Kilogramos por metro cuadrado. (35).

Se ha observado la existencia de un fenotipo correspondiente a individuos con peso normal pero metabólicamente obesos, es decir tienen un IMC normal pero presentan las alteraciones típicas de los pacientes obesos: resistencia a la insulina, adiposidad central, bajas cifras de colesterol HDL-c y elevadas concentraciones de triglicéridos, así como HTA. Al mismo tiempo existen los que se han denominado obesos metabólicamente sanos.

Estos individuos tienen IMC mayor a 30, pero ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos (37).

Dentro del concepto de obesidad se han descrito algunos subtipos, los más clásicos son los que corresponden a la obesidad androide (abdominal) y ginoide (del segmento inferior) (38, 39).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que la cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona de manera directa, tanto en varones como en mujeres, con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de DM tipo 2, y ECV (35). Ésta asociación se establece fundamentalmente con la grasa intra abdominal peri visceral, la cual posee una respuesta fisiológica distinta de la situada subcutáneamente, que la hace más sensible a los estímulos lipolíticos; mecanismo por el cual se incrementan los ácidos grasos libres en la circulación portal, punto de partida para el inicio de procesos fisiopatológicos que pueden desencadenar tales procesos (40).

Por lo tanto aunque es cierto que la obesidad incrementa el riesgo de enfermedades crónicas, parece claro que son los pacientes con obesidad visceral los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo. Así se ha demostrado que la acumulación regional de grasa en los depósitos viscerales es factor predictivo de riesgo cardiovascular más fiable que la cantidad total de grasa corporal (35).

La clasificación de obesidad central y periférica, medida a través del índice cintura-cadera (ICC) ha permitido mostrar que un aumento del ICC (patrón androide) correlaciona estrechamente con aumento de la glucemia e insulinemia basales, triglicéridos y presión arterial(40).

Esta asociación entre determinado patrón de distribución de la grasa corporal y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, parecen mantenerse aunque no se trate de una población obesa, demostrando que la cantidad de tejido adiposo y su distribución corporal tienen efectos independientes como factores de riesgo de estas enfermedades (40).

La obesidad ha alcanzado las proporciones de una epidemia mundial que afecta tanto a países desarrollados como a naciones en desarrollo. En México, las cifras de obesidad y sobrepeso se han incrementado hasta en un 46% en los últimos diez años (34).

Cifras de la OMS del año 2008 indican que cada año fallecen alrededor 3,4 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso o la obesidad (41).

2.2.1.8. Hipertrigliceridemia.

La fuerte relación entre las concentraciones séricas de triglicéridos y la mortalidad por enfermedad coronaria isquémica fue reportada originalmente en el estudio prospectivo de Estocolmo en 1985 (42). A partir de entonces múltiples estudios clínicos han sugerido que los triglicéridos elevados pueden convertirse en un factor de riesgo independiente para el desarrollo temprano de aterosclerosis, y otras enfermedades cardiovasculares (43).

Sin embargo, la asociación independiente entre los triglicéridos elevados, el riesgo cardiovascular y la mortalidad han sido por mucho tiempo controversiales, ya que no se ha podido aislar el efecto de la hipertrigliceridemia sobre las ECV puesto que las concentraciones elevadas de triglicéridos son asociadas comúnmente con cambios concomitantes en las HDL-c, LDL-c y otras lipoproteínas.

En el caso de la aterosclerosis el papel de la hipertrigliceridemia no ha sido clarificado, porque éstos no son detectados en la región aterosclerótica en contraste con las LDL oxidadas (44).

2.2.2. Factores de Riesgo no Modificables.

2.2.2.1. Edad.

La edad aunque no es una variable modificable, es uno de los factores de riesgo más importantes en la predicción de incidentes por ECV. Basado en la experiencia en Estados Unidos, el riesgo promedio de desarrollar ECV en hombres de 30 a 34 años es aproximadamente del 3%, mientras que estas cifras se elevan hasta a un 21% en individuos cuyas edades oscilan entre 60 y 64 años (45).

Teniendo en cuenta los datos obtenidos en estudios observacionales y experimentales, se ha estimado que los efectos beneficiosos de la reducción de ECV están relacionados con la edad. Una reducción del 10% en colesterol sérico produce una disminución del riesgo de ECV de un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años (46).

Un estudio reciente ha indicado que tener un IMC más alto durante la infancia y juventud se asocia a un aumento del riesgo de ECV en la edad adulta, lo cual respalda el concepto de que se debe considerar la progresión de la aterosclerosis como un proceso continuo que se inicia en una fase temprana de la vida. Esta asociación parece ser más intensa en los niños que en las niñas y aumenta con la edad en ambos sexos.

2.2.2.2. Género.

Numerosos estudios de observación han indicado que los hombres presentan un mayor riesgo a padecer ECV comparados con mujeres de la misma edad. Se ha especulado que los estrógenos ofrecen un efecto “protector” en las mujeres, ya que la aparición de ECV se ve acelerada a partir de la menopausia. Sin embargo, estas especulaciones han sido difíciles de respaldar ya que el tratamiento con estrógenos no ha reducido la incidencia de ECV en mujeres postmenopáusicas (47).

2.3. Papel del Estrés Oxidativo en la Enfermedad Cardiovascular.

El Estrés Oxidativo (EO) es reconocido como partícipe principal de múltiples complicaciones, especialmente las de origen cardiovascular, relacionadas fundamentalmente con el aumento de la presión arterial, la dislipidemia y la resistencia a la insulina (16).

Estudios han permitido establecer una asociación entre el EO y las enfermedades cardiovasculares. Se plantea que este es un evento precoz en el desarrollo de la disfunción endotelial y de la subsecuente afección cardiovascular. La cardiopatía isquémica y el infarto agudo al miocardio, constituyen procesos en cuya fisiología están presentes los radicales libres (16).

Se consideran Radicales Libres (RL) aquellas moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital más externo, esto los hace muy inestables, extraordinariamente reactivos y de vida efímera. Son entidades químicas que

contrario a la normal tendencia espontánea de los electrones localizados en los átomos y moléculas a la formación de parejas, son desapareados.

Los RL son elaborados continuamente como producto del metabolismo normal celular, e inactivados por un conjunto de mecanismos antioxidantes.

Poseen una enorme capacidad para combinarse inespecíficamente en la mayoría de los casos, así como con la diversidad de moléculas integrantes de estructura celular: carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de cada uno de ellos; los cuales pueden iniciar una cadena de eventos que dan como resultado lesión celular (48).

El Oxígeno (O_2) es esencial para la vida, desempeñando una función importante como aceptor final de electrones en la respiración celular, pero también constituye el punto de partida para el daño celular conocido como EO.

Si bien más del 95% del Oxígeno consumido por los organismos aerobios es reducido completamente a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) durante la respiración mitocondrial, un pequeño porcentaje es convertido a radicales libres conocidos como Especies Reactivas de Oxígeno (EROs).

Estas derivan del metabolismo normal del Oxígeno pero su existencia perjudica la homeóstasis celular, las principales son: el Oxígeno atómico (O_2), el Oxígeno singulete (1O_2) (forma excitada del oxígeno molecular) y las especies parcialmente reducidas, como el radical Superóxido (O_2^-), Hidroxilo (OH), Peroxinitrilo (ONOO), Ácido Hipocloroso (HOCl) y el Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) el cual no es estrictamente un radical libre, pero por su capacidad de generar radicales hidroxilo en presencia de metales es considerado como tal (49).

2.4. Relación entre el Estrés Oxidativo y los Factores de Riesgo Cardiovascular.

Algunos de los factores predisponentes para el desarrollo de ECV se encuentran íntimamente relacionados con la producción de RL y EO, tal es el caso de la presión arterial, glucemia basal alterada, dislipidemia, tabaquismo, y obesidad.

2.4.1. Presión Arterial.

Estudios recientes muestran que el incremento en la producción de EROs se ha asociado con la proliferación de las células musculares lisas del endotelio vascular y el desarrollo de hipertensión arterial. Esto se debe en gran medida al exceso de radical Superóxido, y la disminución de la liberación de Óxido Nítrico (NO) en la remodelación cardiovascular mediado por los las EROs. En la hipertensión humana los marcadores biológicos de estrés oxidativo sistémico se encuentran elevados (16).

2.4.2. Hiperglucemia.

Evidencias recientes, sugieren que el aumento de la generación de O_2^- mitocondrial en células endoteliales es particularmente prominente en algunos ambientes patológicos. La hiperglucemia induce la producción de O_2^- mitocondrial, lo cual está involucrado en la patogénesis de complicaciones diabéticas (50).

Los altos niveles de glucosa característicos de la diabetes inducen la glucosilación no enzimática de proteínas. Esta glucosilación altera la estructura y la función de las proteínas y genera EROs (51). Además se ha relacionado la concentración de resistina sérica con el

EO, mostrado correlación positiva con los Productos Avanzados de Oxidación Proteica (52).

2.4.3. Dislipidemia.

En determinadas condiciones oxidativas las lipoproteínas de baja densidad se fragmentan y se alteran sus residuos aminoacídicos. Estas LDL-c oxidadas o productos liberados de ellas, presentan mayor poder aterogénico ya que son captadas más ávidamente por los macrófagos. Además resultan ser más citotóxicas para el endotelio y estimulan la producción de factores vasoactivos, de adhesión, y trombóticos que inician o extienden la lesión aterosclerótica (51).

Se ha establecido una estrecha relación entre las EROs y lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y en la actualidad se sabe que su aumento tiene un conocido valor predictivo directo en la aparición de aterosclerosis (51). Se han encontrado también producciones elevadas de EROs en pacientes con DM tipo 2, así como con hipertrigliceridemia (53).

Estudios realizados por Romero y cols. en el 2009, muestran que la xantina oxidasa es una importante fuente de producción de EROs durante el proceso de hipercolesterolemia (50).

2.4.4. Tabaquismo.

Numerosos estudios realizados por el Departamento de Cardiología de la Universidad de Viena en Austria, determinaron que la nicotina contenida en el humo del tabaco a concentraciones equivalentes a las encontradas en el plasma de los fumadores (0,15

µg/mL), contribuye a la disfunción aguda del endotelio vascular mediada por la presencia de EROs en el humo del tabaco y del alquitrán (24).

2.4.5. Obesidad.

Aunque es bien sabido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de ECV, es poco lo que se conoce a cerca de la relación existente entre la obesidad y el EO aun existiendo estudios en los que se ha encontrado asociación con marcadores de daño oxidativo.

Se ha sugerido que la obesidad desencadena EO debido a dos diferentes mecanismos. El primero establece que el tejido adiposo encontrado en exceso es una fuente de citocinas inflamatorias, por lo que se considera a la obesidad como un estado de inflamación crónico y estas citocinas son un potente estímulo para la producción de EROs por los macrófagos y los monocitos.

El otro mecanismo involucra un efecto de los triglicéridos, específicamente se ha propuesto que éstos inhiben el translocador de adenin dinucleótidos y fomentan la formación de O₂⁻. (52).

2.5. Determinación Indirecta del Estrés Oxidativo.

El Estrés Oxidativo producido por el desbalance entre la producción de Especies Reactivas de Oxígeno y la defensa antioxidante, lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos que pueden provocar el deterioro y muerte celular (49).

Dicho daño se puede medir con métodos directos, que cuantifican los agentes pro-oxidantes y anti-oxidantes (lo cual es muy difícil por su corta vida media); e indirectos, que determinan productos terminales de la acción oxidante sobre biomoléculas (peróxidos lipídicos, y oxidación proteica).

2.6. Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs).

El Estrés Oxidativo, tiene un efecto adverso en las macromoléculas celulares y dado que las proteínas proporcionan el mayor grupo de biomoléculas, la probabilidad de la oxidación proteica está aumentada en las células sometidas a EO.

Los Radicales Libres por su alta inestabilidad atómica, colisionan con biomoléculas sustrayendo o adicionándole electrones y por tanto oxidándolas. En el caso de las proteínas se oxidan principalmente los aminoácidos: Arginina, Cisteína, Fenilalanina, Histidina, Metionina, Prolina, Tirosina, Triptófano y como consecuencia, se da el entrecruzamiento, y fragmentación de cadenas peptídicas, además de la formación de grupos carbonilo que impiden el normal desarrollo de las funciones proteicas, como son: transportadores iónicos de membrana, receptores, mensajeros celulares, y enzimas que regulan el metabolismo celular. (54).

La modificación por oxidación, genera además la desaparición de grupos sulfhidrilo que son oxidados a disulfuros, y la formación de ditirosinas que puede dar lugar a la pérdida total o parcial de actividad enzimática (54).

El daño que causan los RL a las proteínas es un proceso irreversible, el cual puede incrementar el enrollamiento erróneo de las estructuras secundarias o la pérdida de la

formación de las estructuras terciaria y cuaternaria. Lo que viene acompañado de pérdidas en la eficiencia de la catálisis, agregación de distintas cadenas peptídicas y en inhibición del proteasoma. Además modificaciones oxidativas a las proteínas pueden dar lugar a un aumento en su hidrofobicidad, lo que incrementa su potencial de agregación (55).

A partir de las proteínas agredidas pueden generarse nuevos radicales al reaccionar con metales de transición; algunas pueden comportarse como generadoras y otras como propagadoras, tal es el caso de la mioglobina y la peroxidasa que generan radicales libres en presencia de H_2O_2 (54).

Además se ha observado que productos finales de la peroxidación lipídica pueden unirse covalentemente a diversas proteínas y transferir grupos radicales de unas proteínas a otras (55).

La medida directa del EO en vivo es una cuestión muy compleja, así pues los métodos indirectos se han tornado prácticos, y la medida de los niveles de productos secundarios de moléculas modificadas por la oxidación ha venido siendo empleada (53).

Los Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs) son formados durante el EO por acción de los oxidantes cloraminados, principalmente el ácido hipocloroso y las cloraminas, producidas por la mieloperoxidasa en neutrófilos activados (Figura 1). Éstos son definidos como proteínas que contienen entrecruzamiento ditirosínico y son considerados como marcadores confiables del grado de modificaciones oxidativas proteicas (56).

Si bien es difícil elegir el marcador ideal de EO, parece ser que la cuantificación de PAOPs plasmáticos tiene algunas ventajas sobre otras técnicas debido a fácil y contrastante cuantificación entre pacientes enfermos en relación con los sanos (56).

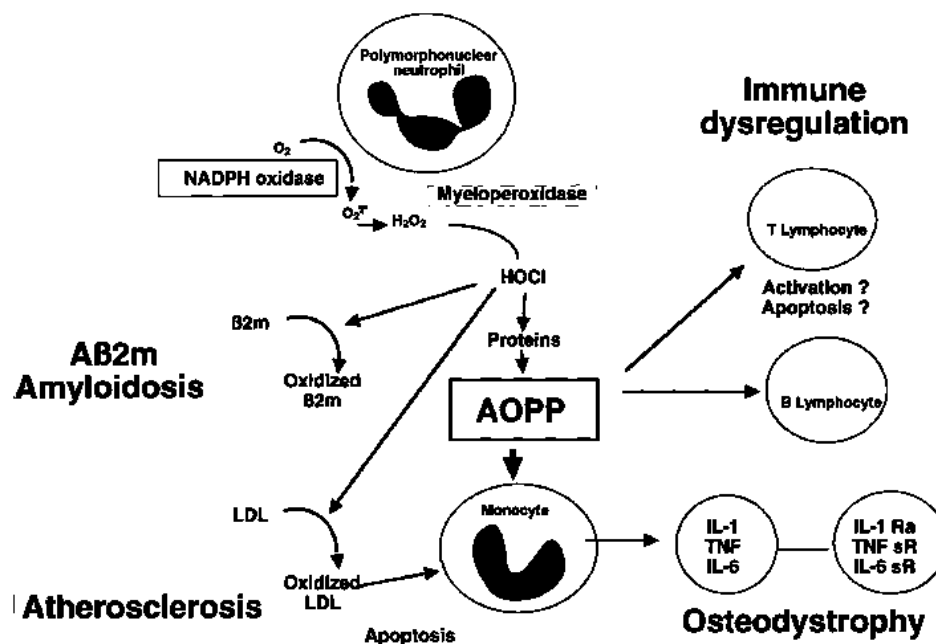


Figura 1. Formación de PAOPs por acción de oxidantes clorados producidos por la enzima mieloperoxidasa. (56).

En 1996 Witko-Sarsat, Friedlander, Nguyen-Khoa y colaboradores desarrollaron un ensayo espectrofotométrico que permitió detectar la formación de Productos Avanzados de Oxidación Proteica, y propusieron su medida como marcador confiable para estimar el daño oxidativo, ya que las proteínas plasmáticas son blancos críticos para el daño producido por RL. Además establecieron que dichos PAOPs son transportados por proteínas plasmáticas oxidadas, especialmente por la albúmina (57).

En dicho ensayo se estableció que *in vitro* el incremento en las concentraciones de PAOPs se da en una relación dependiente de la dosis, de la exposición de la albúmina sérica a Ácido Hipocloroso (en concentraciones mínimas de 5mmol/l de HOCl). Mientras que *in vivo*, los niveles de PAOPs se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de Ditirosinas como indicios de daño proteico mediado por oxidantes (57).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cifras publicadas por la OMS afirman que las ECV son uno de los principales problemas de salud pública, provocando la mayor cantidad de muertes a nivel mundial. Se ha estimado que 17 millones de personas mueren al año por esta causa, afectando a ambos sexos por igual, observándose una más alta prevalencia en países de ingresos medios a bajos (13, 8).

Así pues, en México, se estima que en el año 2000 más del 60% de la población presentó al menos un factor de riesgo para desarrollar ECV (12).

Estos factores están presentes cada vez a edades más tempranas, afectando a los jóvenes vulnerables, con malos hábitos alimenticios, poca actividad física y otros hábitos perjudiciales (5).

Se estima que dichos hábitos influyen entre otras cosas, en el equilibrio bioquímico existente entre las EROs y los sistemas antioxidantes del organismo, produciéndose un desbalance conocido como Estrés Oxidativo; el cual es reconocido como partícipe principal de múltiples complicaciones, especialmente las de origen cardiovascular, relacionadas fundamentalmente con el aumento de la presión arterial, la dislipidemia y la resistencia a la insulina (18).

Evidencias afirman que el Estrés Oxidativo incrementa con la edad, por lo que se pretende cuantificarlo en adultos jóvenes. Por su carácter no invasivo, la determinación *in vivo* del daño oxidativo puede realizarse a través de una gran variedad de marcadores biológicos, tales como las modificaciones oxidativas de lípidos, proteínas y ADN (7).

De las distintas biomoléculas empleadas para la cuantificación de estos productos, los Productos Avanzados de Oxidación de Oxidación Proteica son marcadores especialmente confiables de daño al tejido producido por el Estrés Oxidativo (11).

Se estima que concentraciones anormales de PAOPs, podrían encontrarse presentes en adultos jóvenes que presenten factores de riesgo para desarrollar Enfermedades Cardiovasculares a largo plazo.

Por lo que se pretende evaluar la relación existente entre las concentraciones de PAOPs y la presencia de factores predisponentes en el paciente. Suponiendo que la concentración de estos productos de oxidación se encontrará elevada en pacientes con factores de riesgo para presentar ECV, y que a mayor cantidad de factores de riesgo, mayor será esta concentración.

La anterior secuencia de ideas nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación entre las concentraciones plasmáticas de PAOPs y los factores de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo?

4. JUSTIFICACIÓN

Las ECV constituyen la principal causa de muerte de la población adulta en la mayoría de los países, principalmente en aquellos que se encuentran en vías de desarrollo debido a los cambios económicos y demográficos que han propiciado el aumento en los factores de riesgo (12).

El Estrés Oxidativo se define como el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de Especies Reactivas de Oxígeno y Radicales Libres, que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes de defensa (26).

Se han propuesto una gran variedad de marcadores biológicos para evaluar el estrés oxidativo, dentro de los cuales se incluyen las mediciones biomoléculas oxidadas, siendo los Productos Avanzados de Oxidación Proteica marcadores confiables para estimar el daño oxidativo (57).

Este proyecto pretende demostrar la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de PAOPs resultantes del daño ocasionado por el estrés oxidativo, y los factores de riesgo para padecer ECV que pudieran estar presentes en adultos jóvenes estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología.

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación de las concentraciones plasmáticas de PAOPs con los factores de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la frecuencia de dislipidemia en adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- Investigar la frecuencia de prediabetes en adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

7. HIPÓTESIS

Las concentraciones plasmáticas de PAOPs se asocian de manera directa con los factores de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Tipo de Estudio.

Se trata de un estudio transversal comparativo prospectivo.

8.2. Población de Estudio.

Adultos jóvenes de apariencia sana, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

8.3. Estimación del Tamaño de Muestra.

Con la siguiente ecuación se calculó el tamaño de la muestra, representativa de la población sujeta a estudio:

$$n = \frac{N z_{\alpha/2}^2 P(1 - P)}{(N - 1)e^2 - z_{\alpha/2}^2 P(1 - P)}$$

Dónde:

$z_{\alpha/2}^2$: Valor de z correspondiente al nivel de confianza del 95% =1.96.

P: Proporción del 40% de pacientes que podrían tener riesgo cardiovascular = 0.4.

e: Error máximo del 11% =0.11.

N: Tamaño de la población de los estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología.

$$n = \frac{2680 (1.96)^2 [(0.4)(1 - 0.4)]}{(2680 - 1)(0.11)^2 - (1.96)^2 (0.4)(1 - 0.4)}$$

$$n = \frac{2680 (3.8416)[0.24]}{(2679)(0.0121) - (3.8416)[0.24]}$$

$$n = \frac{10295.488[0.24]}{(32.4159) - [0.9219]}$$

$$n = \frac{2\,470.91712}{31.493916}$$

$n = 78.4569$ Estudiantes de la Facultad de Q.F.B.

8.4. Criterios de Selección.

8.4.1. Criterios de Inclusión.

- Estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH.
- Edad comprendida entre 18 y 30 años.
- Que no estén ingiriendo fármacos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hiporuricemiantes o hiperuricemia, hipotensores, o cualquier otro que pudiera alterar los resultados del estudio.

8.4.2. Criterios de Exclusión.

- Personas no estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH.

- Edades menores a 18 o mayores a 30 años.
- Individuos que no dieron su consentimiento informado o que decidieron abandonar el estudio.
- Mujeres embarazadas o que dieron a luz en el año en curso.
- Personas que hayan sido diagnosticadas previamente con algún trastorno metabólico, crónico degenerativo o cardíaco.

8.5. Descripción de las Variables.

Variable dependiente: Riesgo cardiovascular.

Variables independientes: Hiperlipoproteinemia de baja densidad, Hipertrigliceridemia, Hipoalfalipoproteinemia, Hipercolesterolemia, Hiperglucemia.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación de Variable	Indicador	Escala de Medición	Valores Establecidos
Peso.	Fuerza con la que los cuerpos son atraídos hacia el centro de la Tierra por acción de la Gravedad.	Kilogramos (Kg).	Cuantitativa.	Kilogramos con decimales.	Continua.	---
Talla.	Medida de una persona de los pies a la cabeza.	Metros (m).	Cuantitativa.	Metros con decimales.	Continua.	---
Índice de masa corporal.	Medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura, y que se emplea para medir la cantidad total de tejido graso de una persona.	Kilogramos sobre metros cuadrados (Kg/m^2).	Cuantitativa.	Unidades Enteras.	Continua	Bajo Peso: < 18.5 Kg/m^2 Normal: 18.5-24.9 Kg/m^2

Obesidad.	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, y cuyo IMC es igual o superior a 30 Kg/m ²	Kilogramos sobre metros cuadrados (Kg/m ²).	Cuantitativa.	Unidades Enteras.	Continua.	Sobrepeso: 25 - 29.9 Kg/m ² Obesidad I: 30 - 34.9 Kg/m ² Obesidad II: 35 - 39.9 Kg/m ² Obesidad III: ≥ 40 Kg/m ²
Circunferencia de Cintura.	Circunferencia determinada en el punto medio entre el borde inferior de la costilla y la cresta iliaca.	Centímetros (cm).	Cuantitativa.	Unidades Enteras.	Continua.	Hombres: ≥ 102cm Mujeres: ≥ 88cm
Circunferencia de Cadera.	Circunferencia determinada en la zona más amplia de esta región.	Centímetros (cm).	Cuantitativa.	Unidades Enteras.	Continua.	---
Índice Cintura-Cadera.	Medida que relaciona la circunferencia de la cintura con la circunferencia de la cadera de una persona.	Adimensional.	Cuantitativa.	Sin Unidades.	Continua.	Hombres: < 0.9 Mujeres: < 0.8
Presión Arterial.	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeada por el corazón.	Milímetros de Mercurio. (mmHg).	Cuantitativa.	Unidades Enteras.	Continua.	P.A. Sistólica: < 130. P.A. Diastólica: < 85.
Glucosa.	Aldohexosa de seis átomos de carbono. Principal fuente energética para los organismos.	Miligramos por decilitro. (mg/dL).	Cuantitativa.	Unidades con decimales.	Continua.	Normal: < 100 mg/dL. GBA: 100 – 129. Diabetes M: ≥ 126mg/dL.

Colesterol.	Alcohol esteroídico. Participa en la estructura de algunas lipoproteínas plasmáticas y a su presencia en exceso se le atribuye la génesis de aterosclerosis.	Miligramos por decilitro. (mg/dL).	Cuantitativa.	Unidades con decimales.	Continua.	Normal: < 200 mg/dL. Límite alto: 200 - 239mg/dL. Alto: ≥ 240mg/dL.
HDL-c.	Lipoproteína de alta densidad que transporta el colesterol desde los tejidos del organismo hasta el hígado, retirándolo de las arterias para su excreción hepática.	Miligramos por decilitro. (mg/dL).	Cuantitativa.	Unidades con decimales.	Continua.	Normal: Hombres: > 40mg/dL. Mujeres: > 50 mg/dL.
LDL-c-	Lipoproteína de baja densidad que transporta el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos.	Miligramos por decilitro. (mg/dL).	Cuantitativa.	Unidades con decimales.	Continua.	Óptimo: < 100 mg/dL. Casi Óptimo: 100–129 mg/dL Alto: 130-189 mg/dL. Muy Alto: ≥ 190 mg/dL.
Triglicéridos.	Lípidos compuestos por una molécula de glicerol, que contiene esterificados tres ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados, o insaturados.	Miligramos por decilitro. (mg/dL).	Cuantitativa.	Unidades con decimales.	Continua.	Normal: < 150 mg/dL. Alto: ≥ 150 mg/dL.

Factores de Riesgo Cardiovascular	Características que posee el individuo y que se asocian de forma estadística con la prevalencia de enfermedad coronaria o con tasa de acontecimientos de la misma.	Edad, Género masculino, Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia, Hipo- α lipoproteinemia.	Cualitativa	Si/No	Categorica	Tres o más factores de riesgo.
-----------------------------------	--	---	-------------	-------	------------	--------------------------------

9. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO

A cada paciente que reúna los criterios de inclusión y firme la carta de consentimiento informado por escrito (Anexo I), se le dará cita en el Laboratorio de Análisis de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH, en Morelia Michoacán para:

- Un interrogatorio dirigido a la investigación de antecedentes heredofamiliares de diabetes, hipertensión y enfermedad renal. Así como a sus hábitos en el consumo del alcohol y/o cigarrillos. (Anexo II).
- Medir su presión arterial (con baumanómetro de mercurio calibrado) mientras está sentado, sin haber ingerido bebidas con cafeína, ni fumado en los treinta minutos previos al estudio.
- Determinar su peso corporal (en Kg), con ropa ligera y sin zapatos, su talla (en m) en posición erecta, con talones juntos y los pies separados en un ángulo de 60°, con la cabeza en plano horizontal de Francfort (línea imaginaria que une el borde superior del conducto auditivo con la órbita), brazos libres a los costados y las palmas hacia las caderas. Y calcular el índice de masa corporal (IMC), con la ecuación de Quetelet ($\text{peso}/\text{talla}^2$).
- Realizarles la Bioimpedancia eléctrica para la estimación del Porcentaje de grasa corporal, Masa magra (Kg) y Agua corporal total. La determinación se realiza con un equipo TANITA modelo TBF 300 GS. Colocando al sujeto vestido, de pie, descalzo, con la vejiga totalmente vacía y sin artículos de metal. Pidiéndole que separe ligeramente los brazos, de tal manera que no toque los lados del tronco, y

que mantenga sus tobillos separados uno del otro por aproximadamente veinte centímetros. Es necesario realizar la impedancia en sujetos con mínimo ocho horas de ayuno que no se hayan ejercitado en un periodo mínimo de 24 horas, esto último con la intención de prevenir la deshidratación.

- Calcular el índice cintura cadera (ICC) determinando la circunferencia de la cintura (en cm) en el punto medio entre el borde inferior de la costilla y la cresta iliaca, y la circunferencia de la cadera (en cm) en la zona más amplia de ésta región. La relación se calcula a partir de ambas circunferencias.
- Colectar 10 ml de sangre venosa. 7 ml en tubo Vacutainer sin anticoagulante (rojo), la cual se centrifuga a 4000 rpm durante 10 minutos para la obtención de suero, en el que se cuantifica la concentración de glucosa, colesterol total, triglicéridos, y lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), por métodos enzimáticos colorimétricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) se calculan con la ecuación de Friedewald ($LDL = \text{Colesterol Total} - (\text{HDL} + \text{Triglicéridos}/5)$). Los 3 mL restantes, se colectan en tubo con anticoagulante EDTA, que se centrifuga a 4000 rpm durante 10 minutos para la separación del plasma en el que se realiza inmediatamente la determinación de la concentración de los PAOPs.

9.1. Determinaciones Bioquímicas.

9.1.1. Glucosa.

Método GOD-POD.

La glucosa se determina después de una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado reacciona, catalizado por la peroxidasa, con fenol y 4-aminofenazona para formar un indicador de quinoneimina rojo-violeta.

Puede cuantificarse en sangre, suero, plasma heparinizado o EDTA plasma. La glucosa es estable durante 24 horas entre +2 y +8°C si el suero o plasma se prepara en los 30 minutos que siguen a su recolección.

Principio de Reacción:



Metodología:

A 10 µL de suero sanguíneo se le añaden 1000 µL de reactivo para determinación de Glucosa por el método GOD-POD, se mezcla e incuba durante 10 minutos a 37°C. Y se determina la Absorbancia del patrón y de la muestra frente al reactivo blanco a λ de 500 nm durante los 60 minutos siguientes.

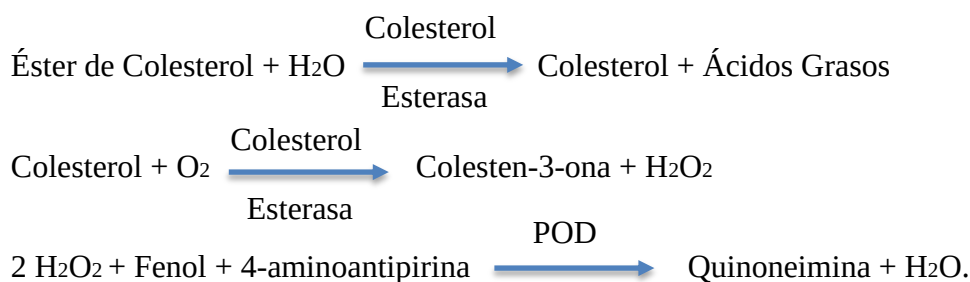
9.1.2. Colesterol.

Método CHOD-POD.

El colesterol se determina después de hidrólisis enzimática y oxidación. El indicador quinoneimina se forma a partir de peróxido de hidrógeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol y peroxidasa.

Puede cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma.

Principio de Reacción:



Metodología:

A 10 µL de suero sanguíneo se le añaden 1000 µL de reactivo para determinación de Colesterol Total por el método CHOD-POD, se mezcla e incuba durante 5 minutos a 37°C. Y se determina la Absorbancia del patrón y de la muestra frente al reactivo blanco a λ de 500 nm durante los 60 minutos siguientes.

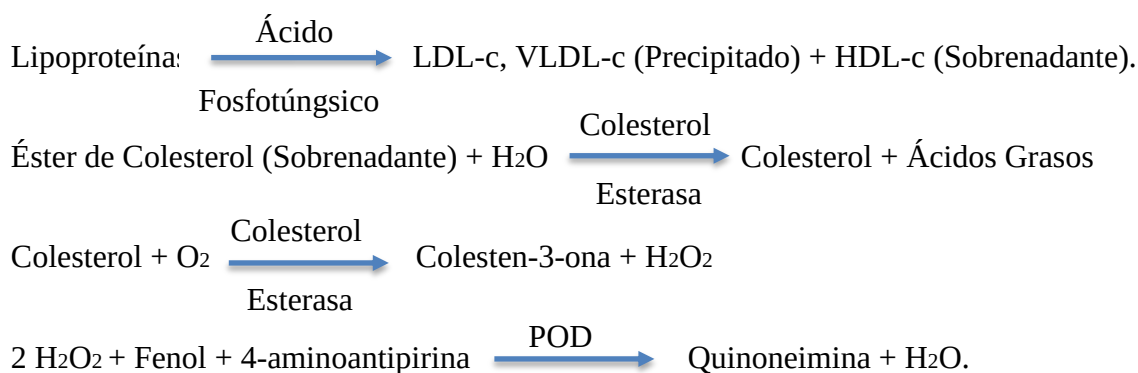
9.1.3. Colesterol HDL.

Método Precipitante.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c y VLDL-c) y las fracciones de quilomicrones precipitan cuantitativamente al añadir ácido Fosfotúngico en presencia de iones de magnesio. Después de centrifugar, la concentración de colesterol se determina en la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) que queda en el sobrenadante.

Pueden cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma.

Principio de Reacción:



Metodología:

A 500 µL de suero sanguíneo se le añaden 50 µL de reactivo precipitante para determinación de colesterol HDL-c, se mezcla e incuba durante 5 minutos a 37°C. Y se determina la Absorbancia del patrón y de la muestra frente al reactivo blanco a λ de 500 nm durante los 60 minutos siguientes.

9.1.4. Triglicéridos.

Método GPO-POD.

Los triglicéridos se determinan a partir de la hidrólisis enzimática con lipasas. El indicador es una quinoneimina formada por peróxido de hidrógeno, 4-aminofenazona y 4-clorofenol, bajo la influencia catalítica de peroxidasa.

Pueden cuantificarse en suero, plasma heparinizado o EDTA plasma. Una vez separada, la muestra permanece estable por 7 días entre +2 y +8°C, o 3 meses a -20°C. Ésta debe recolectarse después de 12 a 14 horas de ayuno.

Principio de Reacción:



Metodología:

A 10 µL de suero sanguíneo se le añaden 1000 µL de reactivo para determinación de Triglicéridos por el método GPO-POD, se mezcla e incuba durante 5 minutos a 37°C. Y se determina la Absorbancia del patrón y de la muestra frente al reactivo blanco a λ de 500 nm durante los 60 minutos siguientes.

9.1.5. Productos Avanzados de Oxidación Proteica.

En 1996 Witko-Sarsat, Friedlander, Nguyen-Khoa y colaboradores desarrollaron un ensayo espectrofotométrico que permite detectar Productos Avanzados de Oxidación Proteica, ya que las proteínas plasmáticas son blancos críticos para el daño producido oxidantes.

El protocolo fue adaptado a un método semi-automatizado, y calibrado con soluciones de Cloramina T, que en presencia de KI absorben a 340nm.

Preparación de Reactivos:

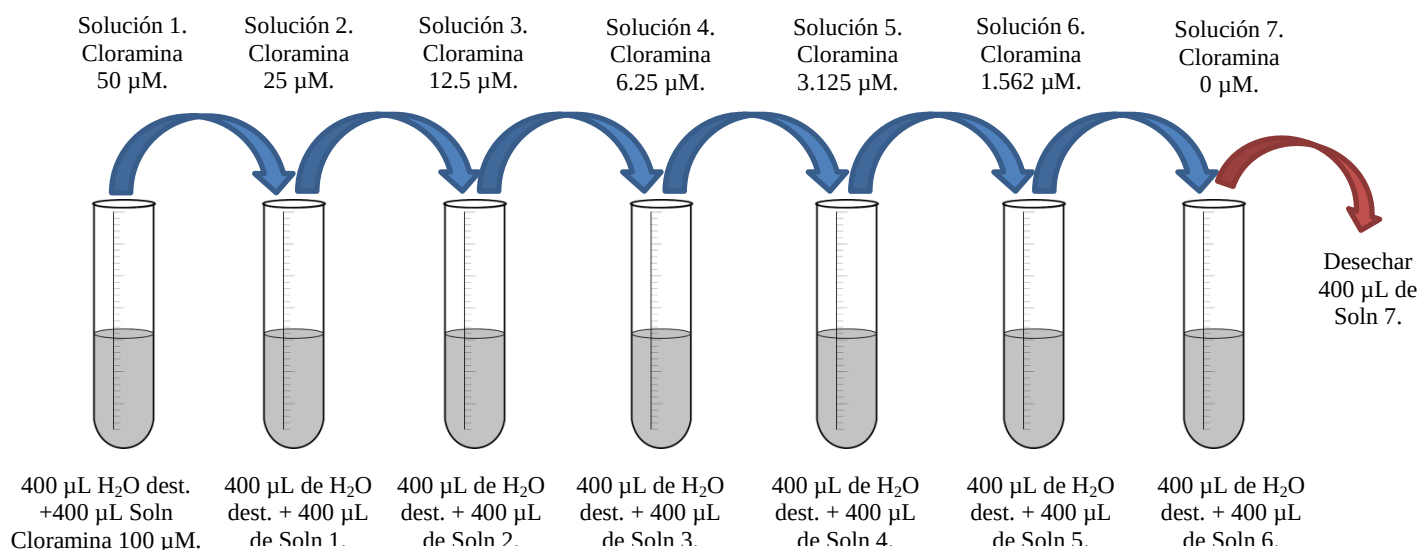
- Es necesario preparar una solución de Cloramina T a una concentración 100µM para la calibración de la curva estándar. Para esto se pesan 0.0031g de *Chloramine T hydrate Lot #125K0731 Sigma-Aldrich* que se disuelven en 100mL de agua destilada.
- Además de una solución de KI a una concentración 1.16M. Para lo que se pesan 1.925g de *Potassium iodide Lot #0001437438 Sigma – Aldrich* que posteriormente se disuelven en 10mL de agua destilada.
- La solución de PBS para el blanco se prepara pesando 10.2 g de *PBS Buffer Powder Lot #0608815 Sigma – Aldrich*, los cuales se disuelven en un 1L de agua destilada.

La determinación de PAOPs se realiza a partir de una curva de calibración, utilizando a la Cloramina T como patrón de referencia.

Preparación de la Curva de Calibración:

Para realizar la curva de calibración se parte de la solución de Cloramina T 100 μ M (cuya preparación fue previamente descrita), a partir de la cual se realiza una serie de diluciones.

Esto se ilustra mejor en el siguiente esquema.



A cada una de las soluciones anteriores, se añaden 40 μ L de Ácido Acético Lot #01315KE Sigma – Aldrich al 99%, y 20 μ L de solución de KI 1.16M. Se agita unos segundos y se lee inmediatamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 340nm.

Análisis de Muestras:

Una vez que se ha realizado la curva correspondiente, pueden analizarse las muestras colectadas diluyendo 200 μ L de plasma 1:5 en solución PBS. De dicha dilución se toman 400 μ L, a los que se añaden 40 μ L de ácido acético y 20 μ L de KI 1.16M, respectivamente. La Absorbancia de la muestra debe ser leída inmediatamente a 340nm y la concentración de PAOPs se expresa en μ mol/L de equivalentes de Cloramina T.

Grupos de estudio:

Para el análisis de los datos, los jóvenes aparentemente sanos se dividieron en dos grupos:

- Grupo con Riesgo Cardiovascular: Aquellos con tres o más factores de riesgo cardiovascular.
- Grupo sin Riesgo Cardiovascular: Constituido por aquellos con dos, uno o ningún factor de riesgo cardiovascular.

10. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron en promedio $\pm$ desviación estándar. Se realizó prueba t de Student en muestras independientes para la comparación de las variables entre grupos con y sin riesgo cardiovascular. Se realizó la correlación de Pearson para determinar la asociación entre las variables numéricas continuas. Se estableció el riesgo relativo estimado por tabla de dos vías.

Se determinó diferencia estadística significativa con valor $P < 0.05$. Los datos se analizaron en el programa computacional SPSS versión 18.0 para Windows.

11. RESULTADOS

Se analizaron 120 adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. De los cuales 46 fueron hombres y 74 mujeres, con una edad promedio de 22.02 ± 2.60 , y 23.12 ± 2.67 años, respectivamente. Sus características clínicas y antropométricas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas y antropométricas de los adultos jóvenes con y sin riesgo cardiovascular.

	Riesgo ECV n=64	Sin Riesgo ECV n=56	p*
Edad (años).	23.36 ± 3.09	21.95 ± 1.88	0.003
Peso (Kg).	69.46 ± 13.90	65.25 ± 13.34	0.094
Talla (m).	1.65 ± 0.09	1.63 ± 0.02	0.499
IMC (Kg/m^2).	25.56 ± 4.53	23.74 ± 4.17	0.025
C. Cintura (cm).	83.95 ± 11.42	79.45 ± 9.62	0.022
GC (%).	27.71 ± 8.37	22.79 ± 10.19	0.004
ICC.	0.83 ± 0.08	0.80 ± 0.07	0.080
PAS (mmHg).	109.16 ± 13.77	110.63 ± 10.01	0.502
PAD (mmHg).	69.86 ± 10.59	70.0 ± 7.41	0.932

IMC: Índice de masa corporal; C. Cintura: Circunferencia de cintura; GC: Grasa corporal; ICC: Índice cintura-cadera; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica. Los datos se muestran en promedio $\pm$ desviación estándar. Prueba T de Student para muestras independientes. $P^* < 0.05$.

Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (con y sin riesgo cardiovascular) respecto a su edad, IMC, y circunferencia de cintura ($P < 0.05$). El promedio de porcentaje de grasa corporal fue mayor en mujeres ($28.94\% \pm 8.23\%$) que en hombres ($19.73\% \pm 8.81\%$) siendo dicha diferencia estadísticamente significativa (Prueba T de Student para muestras independientes; $P < 0.0001$).

En la Tabla 6 se estiman el porcentaje de jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular que presentaron alteraciones en sus determinaciones clínicas y antropométricas.

Tabla 6. Relación de adultos jóvenes aparentemente sanos con alteración en determinaciones clínicas y antropométricas.

	Riesgo ECV n (%)	Sin Riesgo ECV n (%)
IMC ≥ 25 Kg/m ² .	31 (25.8%)	18 (15.0%)
C. Cintura ≥ 102 cm (H) y 88cm (M).	13 (10.8%)	8 (6.7%)
PAS ≥ 130 mmHg.	10 (8.3%)	4 (3.3%)
PAD ≥ 85 mmHg.	4 (3.3%)	2 (1.7%)

IMC: Índice de masa corporal; C. Cintura: Circunferencia de cintura; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica.

En la tabla anterior se observa que el número de individuos con IMC ≥ 25 Kg/m² fue mayor en los jóvenes con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, así pues también pudo observarse mayor frecuencia de circunferencia de cintura ≥ 88 cm (10.8%), mientras que la

cantidad de individuos con presión arterial elevada fue más importante en el caso de los jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular (8.3%) PAS, y (3.3%) PAD.

En la Tabla 7 se muestran las características bioquímicas de los adultos jóvenes aparentemente sanos, agrupadas por presencia o no, de factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 7. Características bioquímicas de los adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular.

	Riesgo ECV n=64	Sin Riesgo ECV n=56	p*
Glucosa (mg/dL).	77.93 ± 14.71	72.68 ± 14.09	0.055
Triglicéridos (mg/dL).	140.20 ± 67.10	98.78 ± 24.06	0.0001
Colesterol (mg/dL).	169.62 ± 44.78	110.23 ± 31.79	0.0001
HDL-c (mg/dL).	43.91 ± 15.67	59.08 ± 6.82	0.0001
LDL-c (mg/dL).	101.06 ± 44.98	45.66 ± 26.17	0.0001
VLDL-c (mg/dL).	28.04 ± 13.42	19.76 ± 4.81	0.0001

HDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VLDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad. Los datos se muestran en promedio ± desviación estándar. Prueba T de Student para muestras independientes. P*<0.05.

El promedio de las concentraciones de glucosa y perfil de lípidos se encuentran dentro de los rangos de normalidad.

La Tabla 8 muestra el porcentaje de los individuos estudiados que presentaron valores alterados en sus determinaciones bioquímicas.

Tabla 8. Relación de adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular, que presentan alteración en las características bioquímicas.

	Riesgo ECV n (%)	Sin Riesgo ECV n (%)
Glucosa $\geq$ 100 mg/dL.	10 (8.3%)	2 (1.7%)
Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL.	27 (23.9%)	0 (0.0%)
Colesterol Total $\geq$ 200 mg/dL.	11 (9.8%)	0 (0.0%)
HDL-c < 40 mg/dL (H) y 50 mg/dL (M).	25 (22.4%)	0 (0.0%)
LDL-c $\geq$ 100 mg/dL.	30 (27.0%)	0 (0.0%)

HDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

En esta tabla se observa que mientras sólo dos jóvenes sin riesgo cardiovascular cursan con alteraciones en las concentraciones séricas de glucosa, un porcentaje más importante de jóvenes con riesgo cardiovascular presentan HDL-c disminuidas (22.4%; 3.6% en hombres y 18.8% en mujeres), LDL-c superiores a 100 mg/dL (27.0%; 7.2% en hombres y 19.8% en mujeres) e hipertrigliceridemia (23.9%; 10.6% en hombres y 13.3% en mujeres).

La Figura 2 muestra las concentraciones de Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs) en los jóvenes con y sin factores de riesgo para enfermedad cardiovascular así como la diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Las cifras de PAOPs por género fueron: $41.55 \pm 11.60 \mu\text{mol/L}$ en hombres y $39.07 \pm 12.97 \mu\text{mol/L}$ en mujeres, respectivamente.

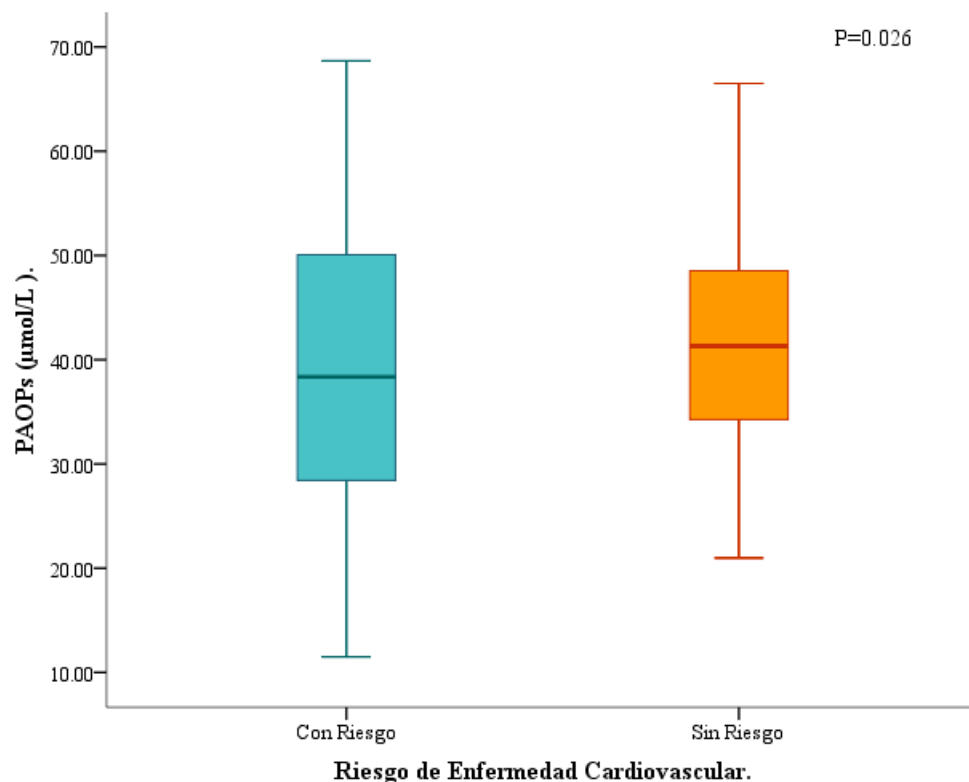


Figura 2. Productos Avanzados de Oxidación Proteica (PAOPs) en adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin riesgo cardiovascular.

Al realizar el análisis de correlación entre variables, se encontró una asociación negativa entre las concentraciones séricas de colesterol total y las concentraciones plasmáticas de PAOPs. Es decir, que a mayor cantidad de colesterol presente en la sangre del individuo en

cuestión, menor será la cantidad de PAOPs encontrada en la misma y viceversa. Esto se esquematiza mejor en la Figura 3.

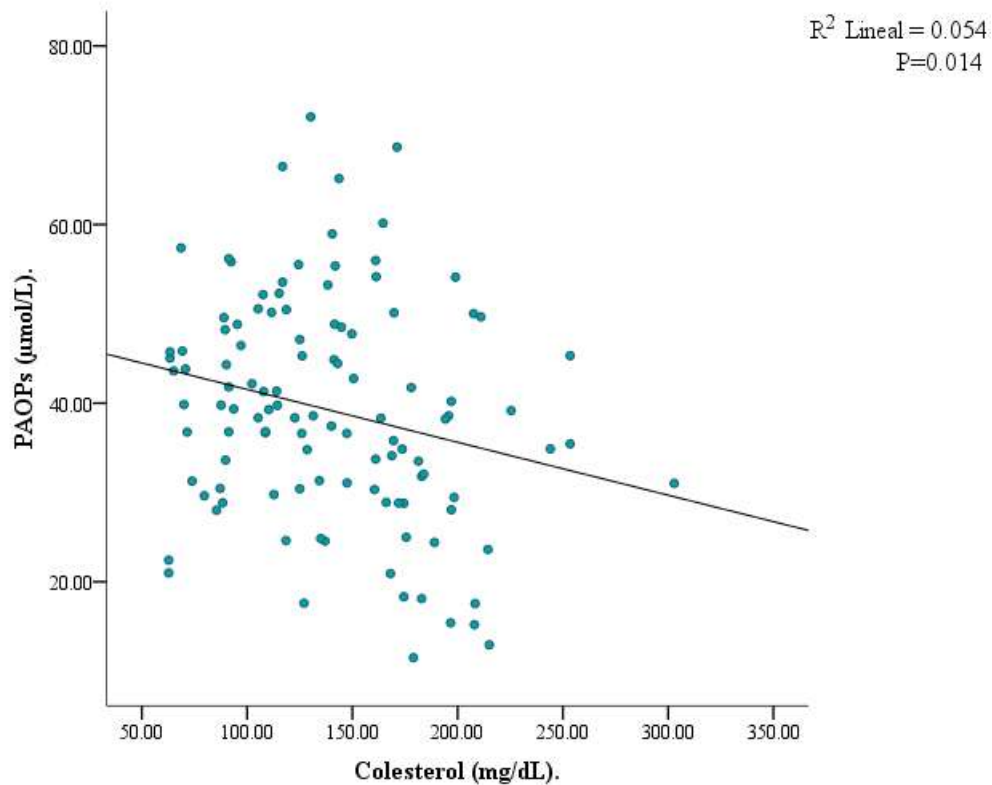


Figura 3. Correlación entre Productos Avanzados de Oxidación Proteica y Colesterol Total.

La Figura 4 muestra la correlación existente entre los PAOPs y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), la cual al igual que en el caso anterior es negativa, y estadísticamente significativa.

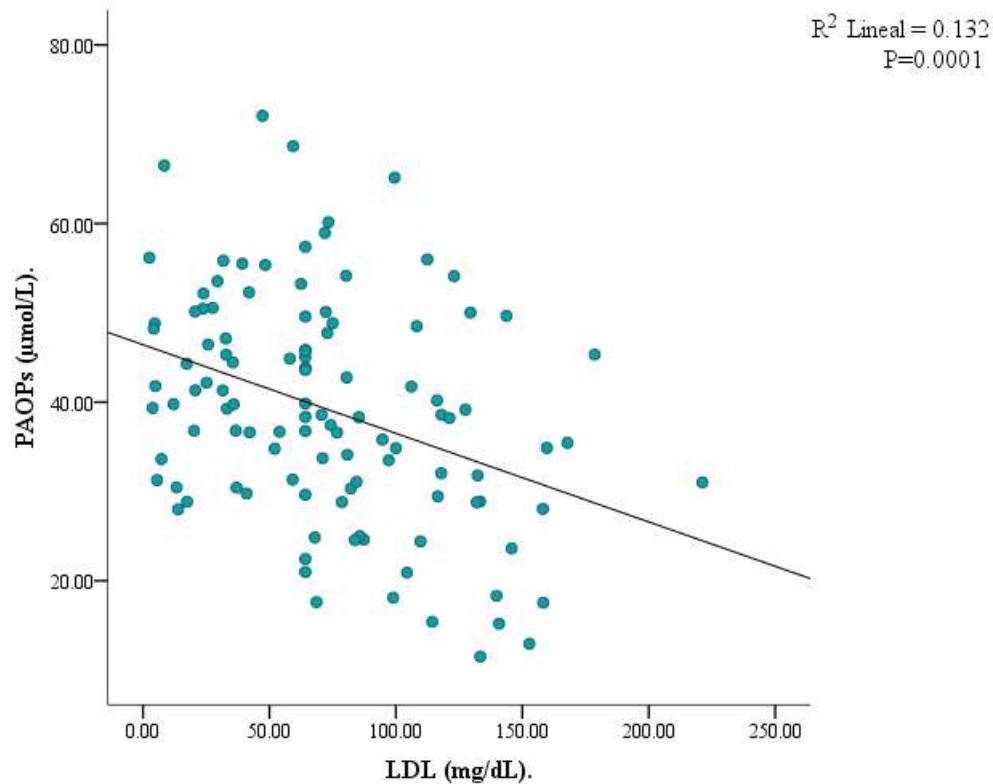


Figura 4. Correlación entre Productos Avanzados de Oxidación Proteica y Colesterol unido a Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-c).

Mientras que en la correlación realizada entre PAOPs y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) se observó una asociación positiva y significativa estadísticamente (Figura 5). Lo cual indica que a mayor cantidad de HDL-c presentes en la sangre del individuo en cuestión, mayor será la cantidad de PAOPs en la misma, y viceversa.

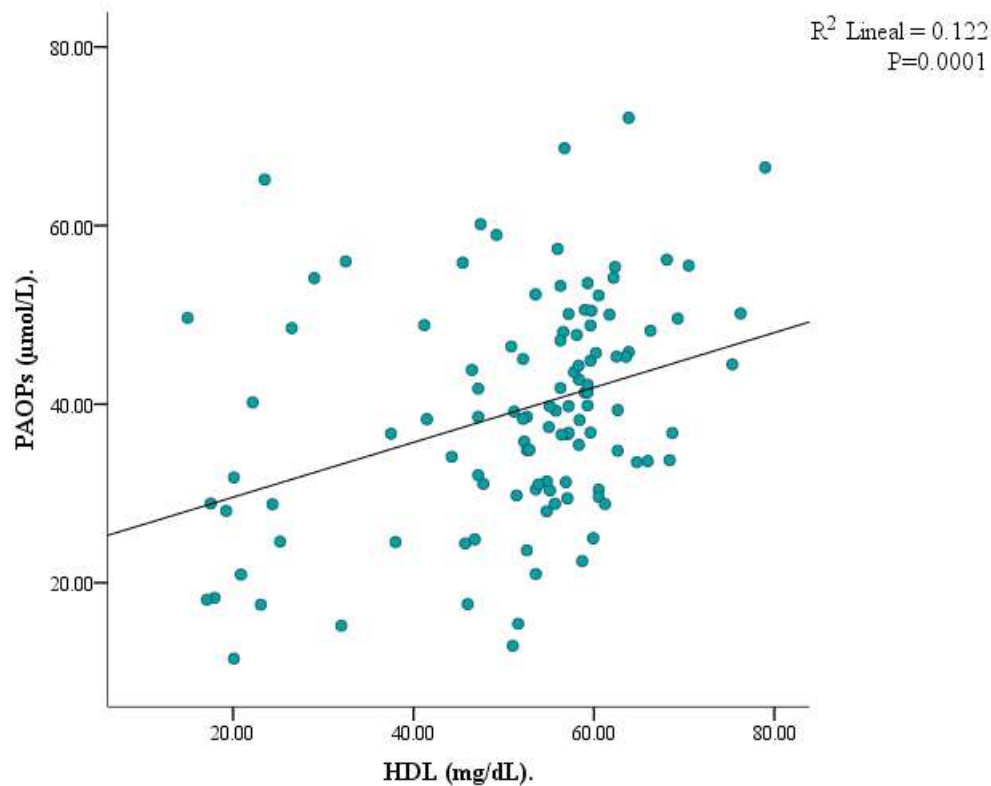
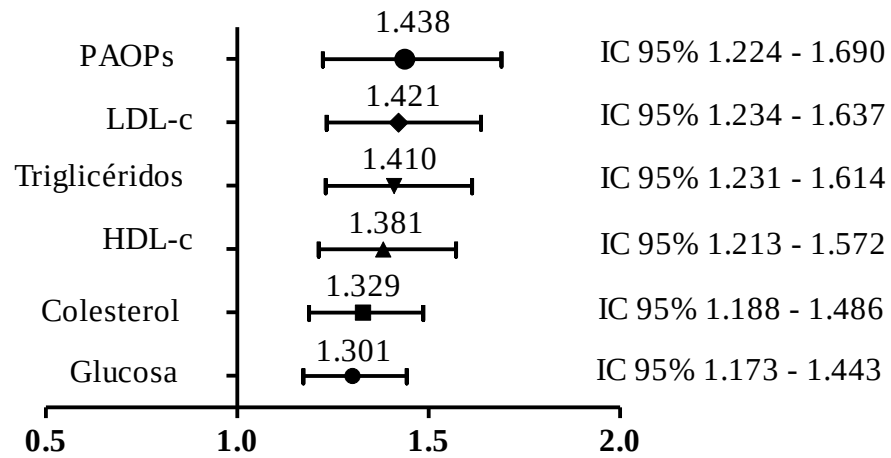


Figura 5. Correlación entre Productos Avanzados de Oxidación Proteica y Colesterol unido a Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-c).

En el caso de la Figura 6, ésta muestra el riesgo relativo que presenta un individuo con valores alterados de PAOPs, glucosa, triglicéridos, colesterol total y unido a lipoproteínas, de padecer Enfermedad Cardiovascular. Siendo más importante dicho riesgo en el caso de presentar altas concentraciones de PAOPs (1.438 veces mayor), LDL-c (1.421 veces mayor) y triglicéridos (1.410 veces mayor), que de HDL-c, colesterol y glucosa.



Variable dependiente: Riesgo cardiovascular

Figura 6. Riesgo Relativo de los Factores relacionados con el Riesgo Cardiovascular.

12. DISCUSIÓN

Uno de los principales objetivos de este estudio fue evaluar la asociación de las concentraciones plasmáticas de PAOPs con los factores de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. En base a los resultados podemos confirmar la asociación entre los PAOPs y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

La cuantificación de los factores de riesgo en una población de adultos jóvenes adquiere especial relevancia, porque permite identificar su vulnerabilidad para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En este estudio llaman la atención las elevadas cifras de IMC, que incluyendo el sobrepeso y la obesidad oscilan en un 40.8%, además de que el 17.5% presenta un mayor acúmulo de grasa abdominal en esta población de adultos jóvenes. Esto concuerda con el estudio de Bustos y cols. (11) donde las cifras de sobrepeso y obesidad son similares a las reportadas por ellos en Chile. Ello reafirma que la obesidad constituye actualmente un problema de salud pública con las repercusiones que puede traer esta enfermedad por sí misma y por ser un factor condicionante para desarrollar enfermedad cardiovascular.

La distribución de grasa corporal es otro parámetro confiable en la evaluación de la salud metabólica, Varlamov y cols. (52) en su estudio realizado en el 2005 mencionan que las mujeres presentan un porcentaje más elevado de grasa corporal subcutánea, tanto en la región abdominal como en la gluteofemoral, lo cual coincide con los resultados obtenidos de este estudio, en los que la media de porcentaje de grasa corporal es mayor en mujeres

(28.94% $\pm$ 8.23%) que en hombres (19.73% $\pm$ 8.81%) siendo dicha diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.0001$) y que además es diferente estadísticamente entre los jóvenes con y sin factores de riesgo cardiovascular.

En relación con la hipertensión arterial, utilizando los puntos de corte clásicos del ATPIII, la frecuencia no es muy elevada (16.6%), pero no hay que olvidar que se trata de una población de adultos jóvenes. A pesar de ello la frecuencia encontrada en este estudio es mayor a la indicada en estudios previos a similar edad (3.6%) realizados por Hansen y cols. en Ohio en el año 2007 (11, 53).

La glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa conforman la llamada “prediabetes”. García Soidán (54) menciona que estas dos alteraciones glucémicas han sido evidenciadas asociándose a poblaciones diferentes, variando en función de la edad y el sexo de los individuos, de modo que establece que la glucosa basal alterada es más frecuente en varones y personas jóvenes, mientras que la intolerancia a la glucosa es más habitual en personas de edad avanzada. Sin embargo nuestros resultados muestran una frecuencia de glucosa basal alterada en los jóvenes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular de 8.3% y 1.7% en los jóvenes con sólo este factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, sumando ambos porcentajes tenemos un 10% que además nos permite observar como 1 de cada 10 adultos jóvenes de apariencia saludable padece trastornos en el metabolismo basal de la glucosa.

Hay evidencia de que los elementos precursores de la aterosclerosis y la producción de placas en la capa íntima de las arterias puede producirse desde edades tempranas, para desarrollarse plenamente en la tercera o cuarta décadas de la vida. Está claramente

establecido que la hipercolesterolemia junto con otros factores de riesgo forman parte de dichos elementos precursores (55). Estudios realizados por Munguía y cols. reportan una prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiada de 48.7%, lo cual contrasta significativamente con el 9.8% presente en nuestra población de estudio (56).

El Framingham Heart Study (57) estableció a las HDL-c como un factor importante relacionado con la aterosclerosis, por lo que otro punto a destacar del presente estudio radica en que pese a que se trata de una población en apariencia sana, la frecuencia de hipoalfalipoproteinemia fue elevada, (22.4%; 3.6% en hombres y 18.8% en mujeres) esto contrasta con lo reportado por Aguilar-Salinas y cols. (58) en el año 2001, quienes encontraron una frecuencia de hipoalfalipoproteinemia más alta en hombres (46.2%) que en mujeres (28.7%).

Es bien sabido que la concentración de colesterol de las LDL-c en los adultos jóvenes predice la aparición de ECV en una fase posterior de la vida (58) y en este estudio la hiperlipoproteinemia de baja densidad encontrada fue de 27%, lo cual respalda la idea de que se debe considerar la relación entre el LDL-c y la aparición de ECV como un proceso continuo que se inicia en una etapa temprana de la vida.

La fuerte relación entre las concentraciones séricas de triglicéridos y la mortalidad a causa de la enfermedad coronaria isquémica fue reportada en 1985, en el estudio prospectivo de Estocolmo. Actualmente, múltiples estudios clínicos sugieren que los triglicéridos elevados pueden convertirse en un factor de riesgo independiente en el desarrollo temprano de aterosclerosis y han sido correlacionados con otras enfermedades cardiovasculares (59). En

este estudio, la frecuencia de hipertrigliceridemia (23.9%) fue concordante con la reportada en individuos de la misma edad en Sao Paulo (26.82%) (60).

A pesar de que se han reportado un incremento progresivo en las concentraciones de PAOPs con el aumento de masa grasa, índice de masa corporal $>30 \text{ Kg/m}^2$ (42), diabetes y edad avanzada (47), nuestra población de estudio consistió en adultos jóvenes que no presentaron éste tipo de alteraciones metabólicas y por tanto, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con estas variables.

Así pues, en la literatura consultada no se encontró evidencia contundente que asocie alteraciones las concentraciones de PAOPs en función del género de la población en estudio, lo cual coincide con nuestros resultados, al observar concentraciones muy similares tanto en hombres ($41.55 \pm 11.60 \text{ } \mu\text{mol/L}$) como en mujeres ($39.07 \pm 12.97 \text{ } \mu\text{mol/L}$).

Es importante resaltar la importancia crucial de los oxidantes clorados en la formación de PAOPs. *In vivo* su formación es característica de la acción de mieloperoxidasa, la única enzima capaz de producir estos oxidantes (56). Además se ha descrito que las lesiones ateroscleróticas contienen concentraciones elevadas de clorotirosina, marcador característico de las reacciones de oxidación mediadas por esta misma enzima. La hipótesis de las modificaciones oxidativas de la aterosclerosis propuesta por Steinberg en 1989, predice que la oxidación de LDL es un evento temprano en el desarrollo de la enfermedad, y que las LDL oxidadas contribuyen ampliamente a la aterogénesis (2).

El esquema siguiente, al cual se refirió como Figura 1, muestra como la oxidación proteica y de LDL-c (entre otros compuestos) comparten la misma vía de formación a partir del ácido hipocloroso producido por la mieloperoxidasa.

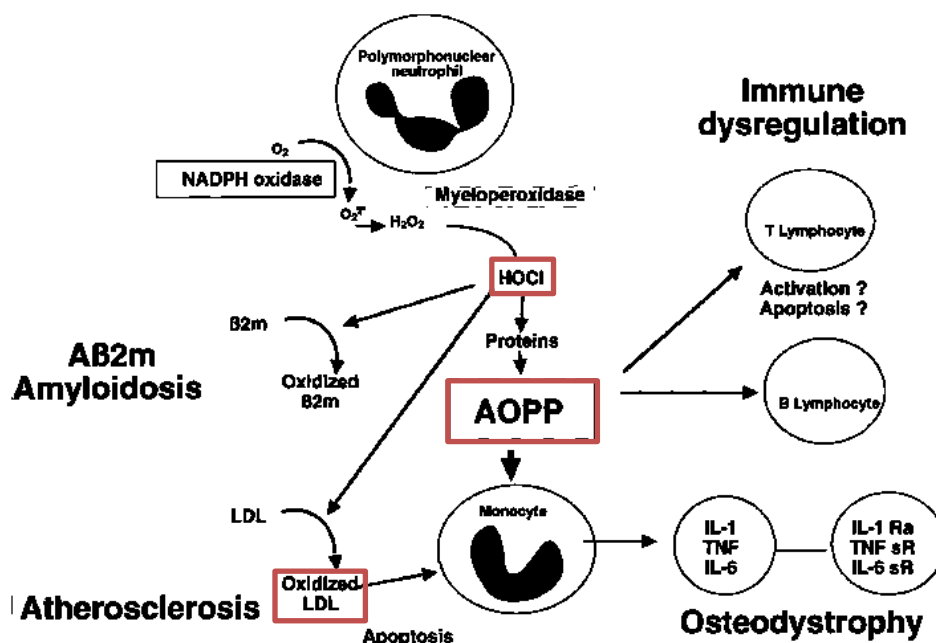


Figura 1. Formación de PAOPs por acción de oxidantes clorados producidos por la enzima mieloperoxidasa. (56).

De tal forma que al encontrar una asociación negativa y estadísticamente significativa entre las concentraciones de PAOPs y de LDL-c, puede atribuirse la disminución de LDL-c en función al incremento de PAOPs a que las lipoproteínas de baja densidad son susceptibles al daño oxidativo mediado por HOCl, mismo que favorece la producción de PAOPs en el organismo. Por lo que se cree que a mayor cantidad de HOCl formado, mayores serán las concentraciones de PAOPs y de LDL oxidadas en el mismo, disminuyendo por consecuencia la cantidad de LDL-c íntegras en el organismo.

13. CONCLUSIONES

Los Productos Avanzados de Oxidación Proteica se asocian a factores tradicionales de riesgo cardiovascular, principalmente a Colesterol total, HDL-c y LDL-c; en adultos jóvenes aparentemente sanos estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH.

Jóvenes con valores alterados de PAOPs presentan 1.438 veces más riesgo de padecer Enfermedad Cardiovascular, que aquellos con valores normales. Siendo esta magnitud de riesgo relativo más importante que otras correspondientes a factores tradicionales de enfermedad cardiovascular, como glucosa o triglicéridos.

La obesidad se presenta en los adultos jóvenes aparentemente sanos con y sin factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Cuarenta y un jóvenes de cada cien presentan un $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$.

Uno de cada diez adultos jóvenes aparentemente sanos, presenta glucemia basal alterada y concentraciones elevadas de colesterol total. Mientras que veinticuatro de cada cien manifiestan valores anormales de triglicéridos y veintisiete de cada cien de LDL-c.

Las mujeres presentan mayor porcentaje de grasa corporal abdominal y son más susceptibles de padecer hipoalfalipoproteinemia que los hombres.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de todos los aspectos en cuanto al cuidado que se deberá tener con la seguridad y bienestar de los pacientes se respeta cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su título segundo, capítulo 1, artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Artículo 14.- La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: se ajustara a los principios científicos y éticos que la justifiquen, contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal. Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este estudio y apegados a este reglamento, la investigación se clasifica en la siguiente categoría:

Categoría II. Investigación con riesgo mínimo: ya que se trata de un estudio comparativo y transversal, en el cual se realizaran procedimientos comunes de medición de la presión arterial, colecta de sangre venosa y preguntas dirigidas al paciente en estudio.

15. REFERENCIAS

1. Manzur F, Arrieta CO. Estudio sociológico y del conocimiento de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la Costa Caribe Colombiana. *Rev Colomb Cardiol*. 2005; 12: 122-128.
2. Stocker R, Keaney J. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004; 84: 1381-1478.
3. World Health Organization. The World Health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland. 2002:1-230.
4. O'Donnell C, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(3):299-310.
5. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Circulation*. 2002; 106: 388-391.
6. Arruda M, Martins RL, Machado EA, Santos de Morales EB, Tales de Carvalho. Relación de Indicadores Antropométricos con Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94 (4): 462-469.
7. Jassen I, Katzmarzyk PT, Rossi R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 379-384.

8. Munguía C, Sánchez RG, Hernández D, Cruz M. Prevalencia de las dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud pública de México*. 2008; 50 (5): 376.
9. Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med*. 2005; 2: 160
10. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the “only-50%” myth. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2657-2660.
11. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J of Me*. 1998; 23(338):1650 – 1656.
12. Bustos P, Amigo H, Arteaga A, Acosta AM, Rona RJ. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev Méd Chile*. 2003; 131: 973-980.
13. Díaz JE, Muñoz J, Sierra C. Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular en Trabajadores de una Institución Prestadora de Servicios de Salud, Colombia. *Rev Salud pública*. 2007; 9 (1): 64-75.
14. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011.
15. Dotres C, Pérez R, Córdoba L, Santín M, Landrove O, Macías I. Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 1999; 15 (1): 46 – 87.

16. Heredia D, Fernández D, Rodríguez JA, Ballesteros M. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con hipertensión. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2012; 31 (1): 16-25.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Jhypertension*. 2013; 31 (7): 1281 – 1357.
18. Gómez JA, Gutiérrez JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda MA, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en España (DRECE). *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 730 – 735.
19. Laris MR, Arteaga A, Cuevas A, Rigotti A. El colesterol HDL: ¿Un nuevo objetivo terapéutico en el manejo de las dislipidemias y la aterosclerosis?. *Rev Méd Chile*. 2005; 133: 823 – 832.
20. Rubio M, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nurt*. 2004; 51 (5): 254-265.
21. Barter PJ, Rye KA. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1996; 121: 1 – 12.
22. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein, the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989; 321: 1311 – 1316.

23. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel II). JAMA 1993; 269: 3015-3023.
24. Rodríguez JM, Mora SR, Acosta E, Menéndez JR. Repercusión negativa del tabaquismo en la evolución clínica de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Rev Cub Med Mil. 2004; 33 (2).
25. Freedman DS. Cigarette smoking initiation and longitudinal changes serum lipids and lipoproteins in early adulthood. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol. 1986; 124(2): 12 – 25.
26. Ramos ML, Batista CM, Gómez BC, Zamora AL. Diabetes, Estrés oxidativo y antioxidantes. Investigación en salud. 2006; 7(1): 7 – 15.
27. Valdés S, Delgado E. Epidemiología de la prediabetes en España. Av Diabetol. 2009; 25: 99 – 104.
28. Garcez M, Lopes J, Mello M, Dirce M, Mara R. Prevalence of Dyslipidemia According to the Nutritional Status in a Representative Sample of Sao Paulo. Arq Bras Cardiol. 2014; 103 (6): 476-484.
29. The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003; 26 (1): 5 – 20.
30. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. WHO 1999. Technical Report Series.

31. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1141 – 1154.
32. Alderton WK, Cooper CE, and Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001; 357: 593 – 615.
33. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull.* 1993; 49: 642-652.
34. Dávila MI, Cortés EI, Rivera RA, Gallegos EC, Cerda RM. Epidemiología genética de la obesidad en el noreste de México. Búsqueda de familias nucleares informativas. *Gac Méd Méx.* 2005; 141 (3): 243 – 246.
35. Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61 (7): 752 – 764.
36. Pereira A, Guedes AD, Verreschi IT, Santos RD, Martínez TL. La obesidad y su asociación con los demás factores de riesgo cardiovascular en escolares de Itapetininga, Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (3): 248 – 255.
37. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically obese”, normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 1617 – 1621.

38. Allison DB, Heshka S. Toward an empirically derived typology of obese persons. *Int J Obes*. 1991; 15: 741 – 754.
39. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Goldsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. *Am J Med*. 1995; 99: 459 – 464.
40. Berdasco A, Romero JM, Jiménez JM. Circunferencia de la cintura en adultos de ciudad de la Habana como indicador de riesgo de morbilidad. *Revista Cubana Aliment Nutr*. 2002; 16 (1): 48 – 53.
41. Ago T, Kitazono T, Ooboshi H, Iyama T, Han YH, Takada J, et al. Nox 4 as the major catalytic component of an endothelial NADPH oxidase. *Circulation*. 2004; 109; 227 – 233.
42. Carlson L, Boettiger L. Risk factors for ischemic disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med. Scand*. 1985; 218: 207-211.
43. Matsumoto S, Nozomi G, Hishinuma S, Abe Y, Shimizu Y, Katano Y, Ishihata A. The role of hypertriglyceridemia in the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction. *Nutrients*. 2014; 6:1236-1250.
44. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman E. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Diabetology*. 2014; 13: 159.
45. Anderson MM, Requena JR, Crowley Jr, Thorpe Sr, Heinecke JW. The myeloperoxidase system of human phagocytes generates Nepsilon- (Carboxymethyl)

Lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest.* 1999; 104: 103-113.

46. Bae Y, Kang S, Seo M, Baines I, Tekle E, Chock P, et al. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem.* 1997; 272: 221-221.

47. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995; 332: 448 – 493.

48. Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Militr.* 2001; 30 (1): 36 – 44.

49. Zuluaga A, Gaviria D. Una mirada al estrés oxidativo en la célula. *Revista Médica de Risaralda.* 2012; 18 (2): 145 – 154.

50. Romero MJ, Figueroa H, Morales MA, Rojas A. El estrés oxidativo en la pared vascular y su potencialidad de manipulación terapéutica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2009.

51. Elejalde. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna.* 2001; 18 (6): 326 – 335.

52. Martínez E, Sánchez MA, Hafidi ME. Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioquímica.* 2005; 30 (3): 82 – 89.

53. Piwowar A, Knapik M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidativo system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 77: 188 – 192.
54. Vicedo A, Vicedo Y. Relaciones del Estrés Oxidativo con el Catabolismo de proteínas. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2000; 19 (3): 206-212.
55. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No. 311. 2014. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014.
56. Witko V, Nguyen T, Jungers P, Drüeke T, Descamps B. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephron Dial Transplant*. 1999; 14:76-78.
57. Witko V, Friedlander M, Capeillere C, Nguyen T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uraemia. *Kidney International*. 1996; 49: 1304-1313.
58. Varlamov O, Bethea C, Roberts C. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 2005. 5 (241): 1-7.
59. Jaude L, Vega J, Escobar MC, Delgado I, Garrido C, Lastra P, et al. Factores de riesgo para las enfermedades no transmisibles: Metodología y resultados globales de la encuesta de base del programa CARMEN. *Rev Med Chile*. 1999; 127: 1004-1013.
60. García FJ. Principales diferencias entre glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa. *Av Diabetol*. 2009; 25:105.

61. Merino G. Manejo de las dislipidemias en niños y adolescentes. Arch Venez Pueric Pediatr. 2007; 70 (4):130 – 135.
62. Munguía C, Sánchez R, Hernández D, Cruz M. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. Sal Púb de Méx. 2008; 50 (5): 375 – 382.
63. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MCH, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. Am J Med. 1977; 2: 707-714.
64. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL Mexican wide concentrations and mixed Mexican dyslipidemia in a mexican nationwide survey. J Lipid Res. 2001; 42 (8): 1298 – 1307.
65. Matsumoto S, Nozomi G, Hishinuma S, Abe Y, Shimizu Y, Katano Y, Ishihata A. The role of hypertriglyceridemia in the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction. Nutrients. 2014; 6:1236-1250.
66. Garcez M, Lopes J, Mello M, Dirce M, Mara R. Prevalence of Dyslipidemia According to the Nutritional Status in a Representative Sample of Sao Paulo. Arq Bras Cardiol. 2014; 103 (6): 476-484.
67. Koçak H, Öner Y, Gürdöl F, Öner P, Süzme R, Esin D, et al. Advanced oxidation protein products in obese women: its relation to insulin resistance and resistin. Clin Exp Med. 2007; 7: 173-178.

16. RELACIÓN DE ANEXOS

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA.

Morelia, Michoacán a_____.

Yo_____.

ACEPTO EN FORMA VOLUNTARIA PARTICIPAR en el proyecto de Investigación titulado:

PRODUCTOS AVANZADOS DE OXIDACIÓN PROTEICA (PAOPs) Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN JÓVENES APARENTEMENTE SANOS.

El objetivo de este trabajo es demostrar la asociación de las concentraciones plasmáticas de PAOPs con los Factores de Riesgo Cardiovascular en una población de adultos jóvenes aparentemente sanos, estudiantes de la Facultad de Químico-Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Los PAOPs o Productos Avanzados de Oxidación Proteica, son proteínas existentes en el organismo que presentan alteraciones en su estructura química y que pueden causar daño en los tejidos, y alteraciones metabólicas relacionadas con la presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular.

Se me ha explicado que mi participación en este estudio consiste en acudir en ayuno para la extracción de una muestra sanguínea venosa, además de la toma de medidas de mi estatura, cintura y cadera, el registro de mi peso, mi presión arterial y para responder algunas preguntas referentes a mi estado de salud.

El investigador responsable me ha informado que el riesgo de la toma de muestra sanguínea consiste en la posible aparición de un moretón, y que el inconveniente principal es la molestia causada por la extracción. Mientras que el beneficio derivado de mi participación en el estudio consiste en conocer mi estado de salud, en especial si es que presento factores de riesgo cardiovascular.

El investigador se ha comprometido a comunicarme mis resultados, y si estos son anormales a sugerirme visitar a un médico para mi atención oportuna. También a responder cualquier pregunta o duda acerca de mi participación en la investigación, o cualquier asunto relacionado con la misma.

El investigador me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados confidencialmente.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento si así lo considero conveniente.

Nombre y Firma del Paciente.

Investigador Responsable.

Testigo.

Testigo.

Morelia, Mich., a ____ de _____ de 2014.



ANEXO II

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.



Nombre: _____ No. De Control: _____
Sexo: Masculino ☐ Femenino ☐ Teléfono: _____
Edad: _____ años.

¿Padece de alguna de las siguientes enfermedades?

Diabetes: Si ☐ No ☐ No lo sé ☐ Enfermedad Renal: Si ☐ No ☐ No lo sé ☐

Hipertensión: Si ☐ No ☐ No lo sé ☐ Otras: _____
¿Cuáles?: _____

Acostumbra consumir rutinariamente:

Bebidas alcohólicas: Si ☐ No ☐ ¿Con qué frecuencia?
Alcohol: _____
Cigarrillos: Si ☐ No ☐ Cigarrillos: _____

Tiene antecedentes familiares de:

Diabetes: Si ☐ No ☐ No lo sé ☐ Enfermedad Renal: Si ☐ No ☐ No lo sé ☐

Hipertensión: Si ☐ No ☐ No lo sé ☐ Otras: _____
¿Cuáles?: _____

Datos de Exploración Física:

Peso actual: _____ Kg. Talla: _____ m.
IMC: _____ Kg/m². C. de Cintura: _____ cm.
C. de Cadera: _____ cm. ICC: _____
Presión Arterial: _____ mmHg.