

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y  
ENFERMEDADES METABÓLICAS  
HOSPITAL MILITAR UNIVERSITARIO "DR. CARLOS ARVELO"

***ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LIPÍDICA EN  
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. RELACIÓN CON LOS NIVELES DE 8-  
ISOPROSTANO***

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en  
Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Xiomara Chiquinquirá Ramírez Olivera

Tutores:  
Sara Camila Brito de González  
Mary Lares Amaíz

Caracas, mayo 2022

## INDICE DE CONTENIDOS

página

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
METODOS.....	25
RESULTADOS.....	32
DISCUSION.....	34
AGRADECIMIENTOS.....	39
REFERENCIAS.....	40
ANEXOS.....	46



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



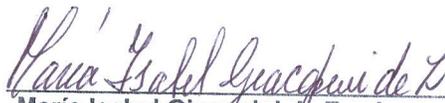
VEREDICTO

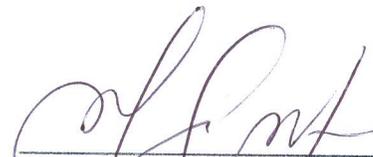
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **XIOMARA CHIQUINQUIRA RAMIREZ OLIVERA**, Cedula 9514725, bajo el título **"ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LIPÍDICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. RELACIÓN CON LOS NIVELES DE 8-ISOPROSTANO"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICA-HMUCA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **18 de Julio** de 2022 a las **9:00 A.M.**, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que hizo en la **Sala de Reuniones del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas Del Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo"**, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

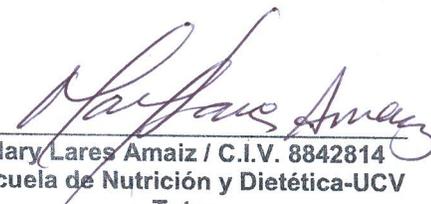
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los días **18 de Julio** del año **2022**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **Coordinadora** del jurado **Sara Camila Brito**

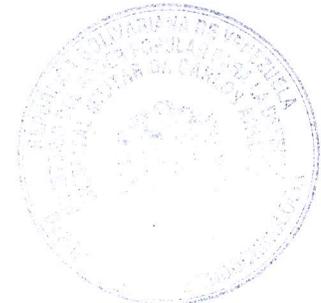
  
Maria Isabel Giacobini de Zambrano / C.I.V. 3183300  
Instituto de Medicina Experimental-UCV

  
Maria Gabriela Mena / C.I.V. 9917233  
Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo"

  
Sara Camila Brito / C.I.V. 4557468  
Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo"  
Tutor

  
Mary Lares Amaiz / C.I.V. 8842814  
Escuela de Nutrición y Dietética-UCV  
Tutor

AC18-07-2022



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

AUTORIZACION PARA LA DIFUSION ELECTRONICA DEL TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, **XIOMARA CHIQUINQUIRA RAMIREZ OLIVERA**; autor del Trabajo Especial de Grado: **ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACION LIPIDICA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2. RELACION CON LOS NIVELES DE 8-ISOPROSTANO.**

Presentado para optar:

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS. HMUCA.**

Autorizo a la Facultad de medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la ley sobre Derecho de Autor, artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N 4638 Extraordinaria. 01-10-1993).



XIOMARA CH. RAMIREZ OLIVERA

CI. 9514725

e-mail: [ramirezxc64@gmail.com](mailto:ramirezxc64@gmail.com)

CERTIFICACION DEL TUTOR PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO  
ACADEMICO EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL.

Nosotras, **SARA CAMILA BRITO** y **MARY LARES AMAIZ**; portadoras de la Cedula de Identidad N: **4.557.468** y **8.842.814**; tutoras del Trabajo Especial de Grado: **ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACION LIPIDICA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2. RELACION CON LOS NIVELES DE 8-ISOPROSTANO**, realizado por la estudiante: **XIOMARA CHIQUINQUIRA RAMIREZ OLIVERA**.

Certificamos que este Trabajo Especial de Grado es la versión definitiva. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Dra. Sara Camila Brito.  
Ci: 4557468



Dra. Mary Larez Amaiz  
Ci: 8842814



---

**Sara Camila Brito de González, Cl. 4.557.468**

**Tutor**



---

**Mary Lares, Cl. 8.842.814**

**Tutor**



---

**Sara Camila Brito de González, Cl. 4.557.468**

**Directora del programa de Especialización en Endocrinología y  
Enfermedades metabólicas.**



---

**María Gabriela Mena, Cl. 9.971.233**  
**Coordinadora del programa de Especialización en Endocrinología y  
Enfermedades Metabólicas**



---

**Jorge Castro, Cl. 10504828 E**  
**Asesor Estadístico**

## **ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LIPÍDICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. RELACIÓN CON LOS NIVELES DE 8-ISOPROSTANO**

**Xiomara Ch Ramírez**, CI: 9.514.725. Sexo: Femenino, Email: ramirezxc64@gmail.com. Teléfono: 0414-3897127. Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Avenida José Ángel Lamas. Caracas.  
**Tutor: Sara Brito de González**, CI: 4.557.468. Sexo: Femenino, E-mail: sarafindel@hotmail.com. Teléfono: 0416-7155519. Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Avenida José Ángel Lamas. Caracas. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica en pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con los niveles de 8- isoprostano.  
**Metodología:** Se midieron parámetros antropométricos (IMC, circunferencia de cintura), y de laboratorio: glucemia basal, perfil lípido (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL), 8- Isoprostano y se calcularon Índices de adiposidad visceral (IAV) y productos de acumulación lipídica (PAL). Esta investigación se realizó en el Departamento de Endocrinología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, previa aprobación del Comité de Ética de la Institución y firma de un consentimiento informado por parte de los pacientes, según declaración de Helsinki. Todos los datos obtenidos, fueron analizados y las relaciones entre los parámetros se evaluaron por el software SPSS. **Resultados:** se evaluaron 50 pacientes, promedio 63,24 años de edad, IMC de 56,58 kg/mt<sup>2</sup>, circunferencia de cintura para mujeres de 105,57 cm y para hombres de 101,38 cm. Glucemia ayunas: 119,6 mg/dl; colesterol: 183,28 mg/dl; LDLc: 110,99 mg/dl, HDLc; 50,14 mg/dl Tg: 130,01 mg/dl. 8 isoprostano: 118,83 ng/dl. Productos de Acumulación Lipídica (PAL) para femeninas: 57,02 y masculino: 51,75. Índice de Adiposidad Visceral (IAV): sexo femenino: 2,26 y masculino: 2,12. **Conclusión:** se observó niveles de 8-isoprostano elevados en relación a los rangos normales y una correlación estadísticamente significativa entre 8-Isoprostano como indicador de estrés oxidativo con PAL y valores de triglicéridos.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes Mellitus tipo 2, 8- Isoprostano, Índices de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate visceral adiposity and lipid accumulation products in type 2 diabetic patients and their relationship with 8-isoprostane levels. **Methodology:** anthropometric parameters (BMI, waist circumference), clinical (blood pressure) and laboratory: basal glycemia, lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL, LDL), 8-Isoprostane and visceral adiposity indices and lipid accumulation products. This trial was carried out in the Endocrinology Service of the Military Hospital of Caracas "Dr. Carlos Arvelo", prior approval of the Ethics Committee of the Institution and signature of an informed consent by the patients, according to Helsinki's statement. All the data obtained were stored and analyzed statistically and the relationships between the parameters were analyzed by the SPSS software. **Results:** 50 patients between 40 and 75 years old, average age of 63.24 years, were evaluated, with a time of evolution of DM of 10.54 years, 60% female and 40% male. BMI of 36.58 kg/m<sup>2</sup>, AC for women of 105.57 cm and for men of 101.38 cm. Average BP of 133.96/83.44 mmHg. Biochemical parameters: glycemia: 119.6 mg/dl; cholesterol: 183.28 mg/dl; LDLc: 110.99 mg/dl, HDLc; 50.14 mg/dl Tg: 130.01 mg/dl. 8 isoprostane: 118.83 ng/dl. PAL for females: 57.02 and male: 51.75. VAI: female: 2.26 and male: 2.12. **Conclusion:** a statistically significant correlation was observed between 8-Isoprostane as an indicator of oxidative stress with PAL and triglyceride values.

**KEY WORDS:** Diabetes Mellitus type 2, 8- Isoprostane, Visceral adiposity index, lipid accumulation products.

## INTRODUCCIÓN

Desde el aspecto clínico y genético, la diabetes mellitus (DM) constituye un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos de carácter crónico, caracterizados por una concentración anormal elevada de glucosa en sangre. Las causas de la hiperglucemia son deficiencia en la secreción de insulina o resistencia de las células del cuerpo a la acción de ésta. A menudo ocurren alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, como resultado del defecto de la secreción de insulina, acción de insulina o ambas <sup>(1)</sup>. Por sus consecuencias, se sitúa como una de las principales causas de morbimortalidad de las sociedades desarrolladas o en vías de desarrollo. Afecta a gran número de personas, con aumento acelerado de la prevalencia de DM tipo 1 y “explosivo” de DM tipo 2; esto último, lo relaciona la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el crecimiento y envejecimiento de la población, el incremento de la obesidad, hábitos erróneos de la alimentación y modos de vida sedentarios. Todo esto implica un problema personal y de salud pública de enormes proporciones <sup>(2)</sup>.

Algunos estudios realizados por epidemiólogos han descritos que tanto la DM tipo 1 como la 2 son patologías complicadas y desventajosas con respecto a sus complicaciones tardías, ya que los pacientes diabéticos en comparación a otros presentan 25 veces más posibilidades de quedarse ciegos, 20 veces más de tener problemas renales, así como riesgo de sufrir amputaciones por gangrena y de 2-6 veces más de desarrollar enfermedades coronarias y daños isquémicos en el cerebro. Aquellas personas que se diagnostican con esta patología antes de los 30 años de edad, usualmente no llegan a los 50, la mayoría por problemas cardiovasculares y renales <sup>(3-5)</sup>. Las causas más frecuentes de muerte en la DM son por complicaciones cardiovasculares prematuras, cerebrovasculares y falla renal <sup>(4)</sup>.

Esto se debe principalmente a la poca o nula conciencia que existe por parte de los pacientes de disciplinarse en sus hábitos alimentarios, así como el de medicarse bajo vigilancia médica con el fin de mantener un control adecuado de glucosa sanguínea. Debido a estos factores, los diabéticos mal controlados se condicionan

a padecer las múltiples complicaciones que se presentan de forma prematura por la hiperglucemia, lo que origina disminución drástica de su calidad de vida. <sup>(5)</sup>

Se ha descrito que la DM está asociada con las reacciones oxidativas catalizadas por la transición de metales descompartamentalizados <sup>(3)</sup>. Esta serie de hallazgos concuerdan con estudios que presentan considerables evidencias en las que se sugiere que el estrés oxidativo (EOx) juega un importante papel en la patogénesis y complicaciones de la DM <sup>(6-8)</sup>. Los mecanismos que pueden contribuir al aumento de dicho estrés en pacientes diabéticos son muchos y diferentes, en particular en aquellos sujetos con pobre control de la glicemia. Estos mecanismos que participan en la formación de radicales libres (RL) en diabéticos no solamente incluyen el incremento de la glucosilación no enzimática y la auto-oxidación, sino que también al estrés metabólico, que es el resultado de cambios en la energía del metabolismo, en el nivel de los mediadores de la inflamación y en el estado del sistema antioxidante de defensa <sup>(9)</sup>. Estas alteraciones del estrés oxidativo desempeñan un papel importante en el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes sobre todo por la influencia que tienen sobre la función endotelial <sup>(12)</sup>.

Una proporción creciente de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan un aumento de la masa grasa corporal, especialmente en la región intraabdominal (visceral). El tejido adiposo visceral se considera un órgano endocrino metabólicamente activo, el cual produce una variedad de adipocinas proinflamatorias, lo que conduce a muchos trastornos cardiometabólicos <sup>(14)</sup>. El reconocimiento temprano y el tratamiento de las personas con adiposidad abdominal son de suma importancia para reducir el riesgo cardiometabólico. Algunos marcadores novedosos de adiposidad visceral como el índice de adiposidad visceral (IAV), y el producto de acumulación de lípidos (PAL) han sido validados hasta el momento <sup>15,16</sup>. El VAI es un modelo matemático específico de género que utiliza índices antropométricos: Índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cadera (CC); y parámetros lipídicos (Colesterol HDL y triglicéridos) en su ecuación, y está altamente correlacionado con la adiposidad visceral medida con el método estándar de oro, como la resonancia magnética <sup>(15)</sup>.

El LAP es un índice específico de género basado en una combinación de CC y TG en su ecuación <sup>(16)</sup>. Se proponen ambos índices como herramientas simples, precisas y de bajo costo para la evaluación de la disfunción del tejido adiposo visceral y su riesgo cardiometabólico asociado en la población adulta, <sup>(15-17)</sup> incluso superiores a los parámetros antropométricos simples como el IMC y CC.

VAI y LAP se asociaron con síndrome metabólico (SM) <sup>(18,19)</sup> y con la presencia de DM2, <sup>(20)</sup> mostrando un poder discriminativo aún mejor en relación con el riesgo cardiometabólico que los parámetros antropométricos solos <sup>(16, 22)</sup>.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

La diabetes mellitus es un desorden metabólico con gran incidencia mundial, del que se ha registrado un incremento en la última década en Latinoamérica y Venezuela, como lo demuestran Schargrotsky et al. <sup>(1)</sup> en su trabajo sobre «Factores de Riesgo Cardiovascular en América Latina» (Estudio CARMELA), donde alcanza una prevalencia del 7% en general, si bien al analizar solo la información recolectada en Barquisimeto, del mismo grupo de investigación, se obtiene una prevalencia del 6% <sup>(1)</sup>.

El problema no solo está en la prevalencia de la enfermedad sino en el alto número de pacientes que viven con la patología y que están fuera de las metas de hemoglobina glucosilada (HbA1c), como se expresa en el trabajo de Moreira et al. donde el promedio de la HbA1c en 4.096 pacientes con diabetes fue de 9,11% en Venezuela <sup>(10)</sup>, hecho que aporta una perspectiva de cómo puede influir la diabetes mellitus en el incremento de la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares ya que no son solo factores de riesgo la hipertensión o dislipidemia, sino también el desorden hidrocarbonado y los pacientes muy por fuera de las metas establecidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) del 2012<sup>(11)</sup>.

Por otra parte, la diabetes no es solo un trastorno hidrocarbonado, pues también se conoce como un estado de estrés oxidativo <sup>(3)</sup>, en el que se da un desbalance entre la formación excesiva y la remoción insuficiente de moléculas altamente reactivas

como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS). El estrés oxidativo ejerce un rol determinante en el desarrollo de complicaciones de la diabetes mellitus. La actividad excesiva de oxidante está mecánicamente relacionada con diversas etiologías de la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>(12)</sup>. Hay muchas fuentes de estrés oxidativo en diabetes mellitus, incluida la enzimática, las vías no enzimáticas y la mitocondrial. El aumento de estrés oxidativo en la diabetes mellitus se produce debido a diversos factores. El factor más dominante es la glucosa, autooxidación que resulta en el desarrollo de los radicales libres <sup>(13)</sup>. El estrés oxidativo (OS) vincula la obesidad con sus complicaciones asociadas. La dislipidemia, las bajas defensas antioxidantes, el aumento de moléculas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno (ROS) favorecen la producción de OS <sup>(22)</sup>. El aumento de la grasa abdominal visceral y el estrés oxidativo pueden ser predictores de riesgo cardiovascular <sup>(23)</sup>.

El exceso de tejido adiposo visceral es uno de los depósitos de grasa más dañinos del cuerpo, con fuertes vínculos con diabetes, las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer <sup>(24,25)</sup>. Índice de producto de acumulación de lípidos (LAP), un biomarcador recientemente desarrollado de acumulación de grasa central se ha recomendado como un indicador preciso del riesgo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular <sup>(26-28)</sup>

Por lo antes expuesto se quiere conocer ¿si la adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica guardan relación o se modifican con los niveles de 8-isoprostano en pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo en el periodo marzo-octubre 2021

### **Justificación e importancia de la investigación**

Actualmente en la consulta de endocrinología del Hospital Militar Dr. “Carlos Arvelo” se ha observado un aumento importante de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 asociado a complicaciones crónicas, que llevan a mayor riesgo cardiometabólico y en donde no se le ha dado un justo valor al papel que juega los índices de adiposidad visceral; productos de acumulación lipídica; el estrés

oxidativo, niveles de lípidos y de 8-isoprostano en dicha complicación, sumado al hecho de que estos pacientes representan un alto costo para la institución por la cantidad de recursos financieros, materiales y humanos que deben emplearse para el tratamiento y seguimiento de las complicaciones de ésta patología. En este sentido, esta investigación pretende aportar las herramientas necesarias para poder determinar el papel que juegan los índices de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica, el estrés oxidativo y niveles de lípidos en el desarrollo de complicaciones en pacientes diabéticos y así poder actuar de manera preventiva, antes de que se presenten dichas complicaciones; logrando disminuir los costos a la institución y mejorar la calidad de vida del paciente, además de proporcionar las bases para futuras investigaciones.

### **Antecedentes**

Amato *et al*,<sup>(29)</sup> en el 2014 proponen el índice de adiposidad visceral (VAI), el cual ha probado ser un indicador de la distribución y función del tejido adiposo que indirectamente expresa riesgo cardiometabólico. Además, el VAI se ha propuesto como una herramienta útil para la detección temprana de una condición de riesgo cardiometabólico antes de desarrollar un síndrome metabólico manifiesto. Aplicado en grupos particulares de pacientes ha producido resultados interesantes, lo cual conlleva a la hipótesis de que el VAI podría ser considerado como un marcador de la disfunción del tejido adiposo.

Mirmiran *et al*,<sup>(26)</sup> en el 2014 evaluaron en este estudio la asociación de producto de acumulación de lípidos (LAP) con la homeostasis de la glucosa, la peroxidación de lípidos y lípidos y la inflamación sistémica subclínica en pacientes diabéticos. Evaluaron 39 varones y 47 mujeres con diabetes tipo 2 para realizarles mediciones antropométricas y bioquímicas. LAP se calculó como [circunferencia de la cintura (cm) -65] × [triglicéridos (mmol / L)] en los hombres y [circunferencia de la cintura (cm) -58] × [triglicéridos (mmol / L)] en las mujeres. Se evaluaron las asociaciones de LAP con glucosa en ayunas, insulina, índice de resistencia a la insulina, niveles de lípidos y lipoproteínas, malondialdehído y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP). La edad media y el índice LAP fueron  $53,6 \pm 9,6$  y  $51,9 \pm 31,2$  años,

respectivamente. Después de los ajustes por edad, género e índice de masa corporal, se observó una correlación positiva significativa entre el índice LAP y la glucosa en ayunas ( $r = 0.39$ ,  $P < 0.001$ ), y la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina ( $r = 0.31$ ,  $P < 0.05$ ). El índice LAP también se correlacionó con el colesterol total ( $r = 0.45$ ,  $P < 0.001$ ), los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) ( $r = -0.29$ ,  $P < 0.05$ ), relación de triglicéridos a HDL-C ( $r = 0.89$ ,  $P < 0.001$ ), malondialdehído ( $r = 0.65$ ,  $P < 0.001$ ) y niveles de hs-CRP ( $r = 0.27$ ,  $P < 0.05$ ). En conclusión, la mayor acumulación de lípidos centrales en pacientes diabéticos se relacionó con una mayor resistencia a la insulina, estrés oxidativo e inflamación sistémica.

Pineda et al,<sup>(30)</sup> en el 2017 realizaron un estudio retrospectivo de corte transversal, para evaluar y comparar la relación de los índices de adiposidad productos de acumulación lipídica, Índice de adiposidad visceral y el índice de adiposidad corporal (PAL, VAI e BAI, respectivamente) como riesgo cardiometabólico en pacientes sin síndrome metabólico (no-SM) y con síndrome metabólico (SM) en una población de adultos venezolanos. Explorando así la viabilidad de estos índices en el cribado de SM de individuos con peso normal según IMC. La muestra estuvo conformada por 332 individuos, seleccionados en la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, en Caracas, Venezuela. Donde se midieron parámetros bioquímicos (TG, HDL-colesterol) en ayunas y antropométricos (IMC, CC), estimando así los índices PAL, VAI e IAC. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos con y sin SM y enfermedad cardiovascular (ECV), siguiendo los criterios del ATP III y TIMI-SCORE. Obteniendo los siguientes resultados: el 73,17% de individuos fueron femenino y el 26,82% masculinos, con 123 (37,04 %) individuos sin SM (no-SM) y 137 (41,27 %) con SM y 77 (21,68%) con ECV. En el grupo sin SM se encontró: PAL (6,72-26,28); VAI (0,71-1,85); IAC (14,44-22,25); para el grupo con SM: PAL (42,09- 108,57); VAI (1,11-4,15); IAC (21,0-35,65), observándose diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0.005$ ). Concluyendo que el índice PAL, obtuvo mejor precisión para el despistaje de SM (AUC), en pacientes sin diagnóstico del mismo en sujetos de ambos sexos, independientemente del IMC; el índice VAI, se comporta como el mejor predictor de eventos cardiovasculares en

pacientes con SM (AUC), mientras que el índice IAC, solo permite discriminar una mayor tendencia de adiposidad visceral. Recomendamos la utilidad de estos índices para el despistaje de enfermedades cardiovasculares en la población venezolana.

Pineda et al, <sup>(31)</sup> en el 2017 evaluaron y compararon la relación entre producto de acumulación de lípidos (LAP) e índice de adiposidad visceral (VAI) como predictor de para el síndrome metabólico (MetS) y cardiovascular en adultos venezolanos no diabéticos. Estudio analítico observacional, transversal, compuesto por 332 individuos seleccionados en el Servicio de Endocrino del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Antropometría (IMC, WC) y parámetros bioquímicos en ayunas (TG, HDL-colesterol) y los índices LAP y VAI fueron estimados. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos con y sin síndrome metabólico siguiendo los criterios ATP III y un grupo con Enfermedad Cardiovascular (ECV). Resultados: el 73,17% de los individuos eran mujeres y el 26,82% eran hombres, con 123 (37,04%) individuos sin metabolismo Síndrome (no MetS), 137 (41,27%) con síndrome metabólico y 72 (21,68%) con ECV. En el grupo sin Metabólico Síndrome, encontramos: LAP (6,72 - 26,28) y VAI (0,71 - 1,85), para el grupo con síndrome metabólico: LAP (42,09 - 108,57) y VAI (1,11 - 4,15), con diferencias significativas entre grupos ( $p < 0,005$ ) y en el grupo de ECV LAP (45,72 - 86,42) y VAI (1,46 - 4,78). Discusión: los resultados obtenidos coincidieron con los estudios realizados en diferentes poblaciones y grupos étnicos (Asia, Oriente Medio y América Latina), lo que indica que el índice LAP obtuvo una mejor precisión para la detección de MetS, independientemente del sexo y el IMC, la El índice VAI fue el mejor predictor de enfermedad cardiovascular.

Nebojsa Kavaric et al, <sup>(32)</sup> en el 2017 estudiaron Índice de Adiposidad Visceral (VAI) y Productos de Acumulación Lipídica (LAP) para evaluar riesgo cardiometabólico en población adulta. Evaluaron 180 pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (50% mujeres) y 119 pacientes controles sanos. Estos pacientes fueron reclutados de la consulta de Endocrinología, que acudían a su consulta de control regular desde octubre 2015 hasta mayo 2016, en un centro de cuidados de atención primaria en

Podgorica, Montenegro Estudio de corte transversal, se tomaron medidas antropométricas, Presión arterial y parámetros bioquímicos. VAI y LAP fueron calculados por análisis de regresión logística multivariable. La HDLc ( $p: \leq 0.001$ ); CC ( $p: \leq 0.024$ ); edad ( $p: \leq 0.001$ ); terapia hipolipemiente ( $p: \leq 0.024$ ) y LAP ( $p: \leq 0.005$ ) fueron predictores independientes de DM en estos modelos. Concluyeron que VAI y LAP pueden no ser los mejores parámetros de esa ecuación en la predicción de DM tipo 2.

Nusrianto et al, <sup>(33)</sup> en el 2019 estudiaron el uso del índice LAP y VAI como parámetro diagnóstico y predictor de DM2. Evaluaron el índice del producto de acumulación de lípidos (LAP) y el Índice de adiposidad visceral (VAI) como cálculos simples para medir la acumulación de grasa y la grasa visceral, respectivamente. Analizando los datos de referencia y longitudinales del estudio de cohorte del Ministerio de Salud de Indonesia sobre factores de riesgo de enfermedades no transmisibles en Java Occidental, que incluyó a 846 hombres y 2437 mujeres de entre 25 y 65 años. Al inicio del estudio, se analizó la razón de posibilidades para el diagnóstico de prediabetes y DM2 entre los sujetos con índice LAP y VAI altos mediante un análisis de regresión logística. En el análisis longitudinal se analizó el índice LAP y VAI como predictor de prediabetes y DM2 con análisis de regresión de Cox. Encontrando que el empeoramiento del estado de la glucemia se asoció con un aumento del índice LAP y VAI ( $p < 0,001$ ). Los sujetos con VAI alto tuvieron un aumento de la OR de tener DM2 en hombres [OR, IC del 95%, 2,29 (1,15–4,56),  $p = 0,018$ ] y mujeres [1,95 (1,49–2,54),  $p < 0,001$ ]. La asociación de LAP alta con DM2 se encontró solo en mujeres [OR, IC del 95%, 2,11 (1,16–3,82),  $p < 0,001$ ]. En términos de predicción de DM2, solo las mujeres [RR, IC del 95%, 2,59 (1,05–6,39),  $p = 0,038$ ], con un VAI alto tenían un mayor riesgo de DM2 en el futuro. El índice LAP alto no se asoció con un mayor riesgo de DM2 en el futuro en ambos sexos. Los autores concluyeron que el índice LAP alto se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico de DM2 en mujeres, pero no pudo predecir el desarrollo de DM2. Un VAI alto se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico de DM2 en ambos sexos, sin embargo, solo pudo predecir el desarrollo de DM2 en mujeres.

Nayeon Ahn et al, <sup>(34)</sup> en el 2019 evaluaron la capacidad del índice de adiposidad visceral (VAI), la acumulación de lípidos producto (LAP) y producto de triglicéridos y glucosa (TyG), relacionándolos con la resistencia a la insulina marcadores, para discriminar prediabetes / diabetes en la población alemana. En total 2.045 alemanes (31 a 72 años, 53,3% mujeres) sin diabetes conocida y antecedentes de infarto de miocardio (MI) / accidente cerebrovascular del Estudio de Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) elegible. Se evaluó prediabetes / diabetes de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), por el área bajo la curva característica de funcionamiento del receptor (ROC) (AUC). El índice de Youden (YI) fue se utilizó para determinar los valores de corte óptimos, y se utilizó una regresión ROC no paramétrica para examinar si la precisión discriminatoria varía según el sexo y la edad. 365 hombres (38,2%) y 257 mujeres (23,6%) fueron diagnosticados recientemente con prediabetes / diabetes. Las AUC para TyG, LAP y VAI fueron 0,762 (IC del 95% 0,740– 0,784), 0,743 (IC del 95%: 0,720 a 0,765) y 0,687 (IC del 95%: 0,662 a 0,712), respectivamente. El corte óptimo los valores de LAP y TyG fueron 56,70 y 8,75 en hombres y 30,40 y 8,53 en mujeres. En conclusión, TyG y LAP proporcionan una buena discriminación de personas con prediabetes / diabetes.

García-Sánchez et al, <sup>(23)</sup> en el 2020 determinaron la asociación de grasa abdominal visceral con citocinas proinflamatorias, oxidantes, antioxidantes y daño oxidativo al ADN en sujetos con peso normal, sobrepeso y obesidad. Realizaron un estudio transversal que incluyó a 21 hombres y 71 mujeres. Se utilizó absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para medir el volumen de grasa abdominal visceral. Se encontró una baja actividad de la superóxido dismutasa (SOD) en sujetos con sobrepeso y obesos en comparación con el grupo de peso normal ( $p = 0,005$ ). Por el contrario, la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx) fue mayor en los grupos con sobrepeso y obesidad en comparación con los sujetos de peso normal ( $p = 0,017$ ). La capacidad antioxidante total (TAC) también aumentó en el grupo con sobrepeso en comparación con el grupo de peso normal ( $p = 0,04$ ). Según el volumen de VAF, los niveles de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 no mostraron diferencias entre sujetos con VAF normal y alta. Los sujetos con VAF alta

muestran niveles más altos de 8-isoprostanos en comparación con el grupo VAF normal ( $p = 0.039$ ). Se encontró una menor concentración de 8-oxoguanina-ADN-N-glicosilasa-1 (hOGG1) en el grupo con VAF alta ( $p = 0,032$ ) en comparación con los sujetos con VAF normal. VAF se correlacionó positivamente con lipoperóxidos (LPO) ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ) y 8-isoprostanos ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ). También encontramos correlaciones entre los marcadores de estrés oxidativo y las proporciones antropométricas de la grasa intraabdominal. La relación cintura-cadera se correlacionó positivamente con LPO ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ) y TAC ( $r = 0.24$ ,  $p < 0.05$ ). Estos hallazgos sugieren que el daño predominantemente oxidativo asociado con la VAF en el sobrepeso u obesidad es la lipoperoxidación y el daño oxidativo del ADN. Las alteraciones en las defensas antioxidantes endógenas pueden no estar relacionadas con la cantidad de VAF.

Chawla et al.,<sup>(35)</sup> en el 2021, a fin de evaluar el riesgo a desarrollo de DM2 en la edad adulta de pacientes obesos, con parientes de primer grado con diabetes mellitus tipo 2, determino el producto de acumulación de lípidos (LAP), el marcador inflamatorio, proteína C reactiva (PCR) e insulina sérica, en un Grupo I conformado por 100 pacientes obesos con parientes de primer grado con DM2 y un Grupo II de obesos, pero sin parientes en primer grado con DM2. Se encontró que la media  $\pm$  DE de la insulina sérica, PCR, LAP, FBS en el Grupo I fue  $15,9 \pm 2,54$ ,  $6,05 \pm 1,5$  mg%,  $106,8 \pm 40,7$ ,  $133,0 \pm 18,9$  mg% respectivamente en comparación con el Grupo II  $9,2 \pm 1,28$ ,  $2,59 \pm 1,2$ ,  $25,7 \pm 14,6$ ,  $78,7 \pm 8,2$ . Se encontró una correlación altamente significativa de LAP y PCR ( $p < 0.01$ ) en el grupo de estudio. Se encontró una correlación significativa de insulina sérica, PCR y LAP ( $p < 0,5$ ). Este estudio sugirió que los familiares de primer grado de los diabéticos tipo 2 deberían tener alguna modificación en su estilo de vida, ya que tienen un mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes y enfermedad de las arterias coronarias, relacionando los marcadores de adiposidad e inflamatorios con el desarrollo de estas patologías metabólicas.

Valmore Bermúdez et al.,<sup>(36)</sup> en el 2021, en un estudio realizado sobre 1.818 sujetos de la población de la ciudad de Maracaibo, evaluó la asociación y precisión

diagnóstica de VAI y LAP en la identificación de resistencia a la insulina (RI) en adultos de la ciudad de Maracaibo, dado que la adiposidad visceral está relacionada con el desarrollo de patologías metabólicas, los índices VAI y LAP se han utilizado como predictores indirectos y más económicos de DM2 y prediabetes. Para ello a los sujetos de estudio, se les realizó un examen médico, para obtener la historia médica completa, determinándose peso, talla, IMC, PAD y PAS, niveles de glucosa, colesterol total y triglicéridos en ayunas, insulina y Proteína C-reactiva ultrasensible. En cuanto al análisis, los valores obtenidos para evaluar la especificidad y precisión de los modelos matemáticos fueron más significativos para LAP en identificar los individuos con resistencia a la insulina, definidos por el área bajo la curva (0.728; 95% CI: 0.692–0.762), siendo más elevado que VAI (0.688; 95% CI: 0.650–0.724), que el índice Triglicéridos/HDL (0.693; 95% CI: 0.646–0.729), y el índice triglicérido y glucosa (0.688; 95% CI: 0.650–0.723) ( $p < 0.05$ ). LAP demostró ser un mejor predictor de la presencia de resistencia a la insulina que el VAI y, por tanto, un índice con mejor poder discriminativo para evaluar la resistencia a la insulina RI en esta población. De esta manera los índices de lipídicos LAP y de adiposidad VAI, son modelos matemáticos útiles en la clínica, para evaluar el desarrollo de patologías metabólicas, relacionadas con la adiposidad.

## **Marco Teórico**

### **Producto de acumulación lipídica**

El exceso de tejido adiposo visceral es uno de los depósitos de grasa más dañinos del cuerpo, con fuertes vínculos con las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer<sup>(24,25)</sup>. El Índice de producto de acumulación de lípidos (LAP), es un biomarcador recientemente desarrollado de acumulación de grasa central, se ha recomendado como un indicador preciso del riesgo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular<sup>(3-5)</sup> Un PAL más alto se ha asociado con homeostasis anormal de la glucosa y resistencia a la insulina, así como con alanina aminotransferasa elevada en individuos sanos<sup>(34)</sup>

El PAL se determina a través de las ecuaciones:  $(CC \text{ (cm)} - 58) \times TG \text{ (mmol / l)}$  para las mujeres y  $(CC \text{ (cm)} - 65) \times TG \text{ (mmol / l)}$  para los hombres. Los valores de 58 y 65 cm representan valores mínimos hipotéticos para circunferencia de cintura en

mujeres y hombres, respectivamente. Estos expresan en teoría el tamaño de la cintura que contiene solo músculo abdominal, vísceras y vértebras. Este fue estimado a partir de la media, menos dos desviaciones estándar de los valores de circunferencia de cintura en 15 millones de estadounidenses de 18 a 24 años de edad. Kahn propuso en el 2005, que el PAL es un mejor indicador para el seguimiento de los adultos con riesgo cardiovascular <sup>(37)</sup>. El PAL se afirma como un índice preciso y simple para predecir el riesgo cardiovascular, superando así el índice de masa corporal (IMC: kg / m<sup>2</sup>), el cual presenta como principal desventaja el no poder dilucidar entre grasa y tejidos magros <sup>(38)</sup>.

Un estudio chino ha demostrado que tanto LAP como el índice de adiposidad visceral (VAI) eran marcadores efectivos para estratificar a los adultos en función de los fenotipos de obesidad <sup>(39)</sup>. Además, otro estudio informó que LAP era un indicador útil para la detección del síndrome metabólico <sup>(40)</sup>.

### **Índice adiposidad visceral**

La prevalencia mundial de la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad sigue aumentando. La resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 están asociados con la obesidad. Ahora se reconoce que la grasa visceral tiene funciones metabólicas, endocrinas e inmunitarias; El aumento de la adiposidad visceral aumenta el riesgo de trastornos metabólicos y cardiovasculares. Los posibles mecanismos de este mayor riesgo pueden incluir una mayor liberación de ácidos grasos libres y alteraciones en las adipocinas. Las intervenciones en el estilo de vida que provocan la pérdida de peso y la pérdida de grasa visceral pueden tener un impacto significativo en el riesgo cardiometabólico <sup>(41)</sup>. El análisis de la composición corporal consiste en el fraccionamiento de la masa corporal total en sus distintos componentes.

Se ha utilizado el índice de masa corporal (IMC), y la circunferencia de la cintura y la cadera o pliegues de grasa subcutánea para evaluar el estado nutricional de las personas, porque las medidas que intervienen son sencillas de tomar y son fáciles de calcular. Aunque son poco precisos en determinados casos, en particular para el

diagnóstico clínico, ya que no distingue adiposidad de musculatura o tejido esquelético. La asociación entre el exceso de grasa corporal y el riesgo cardiovascular ha acelerado en los últimos años el desarrollo de numerosas técnicas. El uso de algunas de estas técnicas se generaliza en la práctica clínica y algunas como el análisis de bioimpedancia <sup>(42)</sup>.

Un nuevo método para la evaluación de la distribución y función del tejido graso es el índice adiposidad visceral (IAV), el cual se describe como un modelo matemático empírico, específico de género, basado en mediciones antropométricas (IMC y CA) y parámetros funcionales (triacil-glicéridos y HDL-Colesterol) indicativos de la distribución y función del tejido adiposo. Dicho modelo matemático fue construido basado en una ecuación que expresa la relación lineal entre el IMC y la CA con el riesgo cardiovascular observada en individuos normopeso, sobrepeso y obesos, la cual muestra una fuerte correlación con los depósitos viscerales grasos determinados por resonancia magnética nuclear; posteriormente se agregaron niveles corregidos de TG y HDL-C para las poblaciones descritas y así complementar el parámetro función (o más bien disfunción) de dicho tejido adiposo.

### **Disfunción adipocitaria**

Adipocitopatía es el término acuñado para describir los cambios patogénicos que experimenta el tejido adiposo debido a una combinación tóxica de balance calórico energético positivo, estilo de vida sedentario y predisposición genética, que resulta en disfunción grasa endocrina, metabólica y alteraciones inmunológicas. A pesar de que esto ocurre en todos los tejidos adiposos, dichas anormalidades tienden a ser más significativas en el tejido adiposo visceral. La adipogénesis (formación de nuevos adipocitos) tiene relevancia en la disfunción del tejido graso.

Anteriormente se pensaba que este proceso culminaba en etapas tempranas de la vida, resultando en un número fijo de adipocitos que predestinaban al individuo a ser delgado u obeso; sin embargo, actualmente se conoce que la formación de adipocitos es un proceso dinámico, en el que células madre mesenquimales expresan características del linaje pre-adipocitario, posteriormente diferenciándose

a adipocitos maduros, gracias a la expresión de un conjunto de genes determinados. El número de adipocitos es entonces dependiente del balance entre adipogénesis y apoptosis; algunos autores sugieren que aproximadamente el 10% de las células grasas son renovadas anualmente en los adultos independientemente del índice de masa corporal (IMC).

Este proceso tiene implicaciones clínicas ya que, durante el balance calórico positivo, los adipocitos en condiciones normales experimentan inicialmente hipertrofia, lo cual desencadena cascadas de señalización celular que culminan en el reclutamiento, proliferación y diferenciación de nuevos adipocitos. Esto es característico de los depósitos grasos subcutáneos, en donde la adiposidad no debería causar disfunción del tejido graso y por lo tanto consecuencias metabólicas adversas. Si, por el contrario, la adipogénesis se encuentra alterada, la ausencia de adipocitos que proliferen y se diferencien de forma adecuada es análoga desde el punto de vista fisiopatológico a los cuadros de lipodistrofia, siendo considerado éste hecho por algunos autores como una lipodistrofia adquirida. La falta de depósito del exceso calórico en nuevas células adiposas debido a adipogénesis alterada determina en los adipocitos preexistentes una hipertrofia excesiva, causando disfunción adipocitaria con las características consecuencias endocrinas.

La importancia clínica de la adiposidad no radica solamente en cómo es almacenada la grasa (hipertrofia adipocitaria vs proliferación adipocitaria), sino también dónde es almacenada la grasa. En este sentido, se identifican dos grandes regiones de almacenaje lipídico: el tejido adiposo visceral (TAV) y el tejido adiposo subcutáneo (TAS). Estos depósitos difieren en procesos que involucran lipólisis/lipogénesis, expresión de receptores, secreción de adipoquinas, citoquinas, enzimas, hormonas, proteínas y otros factores.

Otro determinante del potencial patogénico del tejido adiposo en crecimiento es la hipoxia intracelular. Si el incremento del depósito graso resulta en alargamiento excesivo del adipocito puede generar hipoxia celular. Esto ocurre debido a que el alargamiento celular propio de la acumulación grasa, supera la capacidad tisular de

formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), resultando en bajas concentraciones tisulares y celulares de oxígeno. Al igual que sucede en otros tejidos (ej. el miocardio) la hipoxia contribuye a la disfunción celular del órgano en sí, así como también a respuestas inflamatorias y el establecimiento o empeoramiento de la enfermedad metabólica.

La adipocitopatía visceral se caracteriza por el aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres y dado que el hígado y el músculo esquelético presentan una capacidad limitada para metabolizar estos ácidos grasos, se acumulan bajo la forma de intermediarios del metabolismo lipídico como ceramidas y diaciglicerol que contribuyen en la aparición de resistencia a la insulina. Este fenómeno se denomina lipotoxicidad. Se destaca que el páncreas y el tejido vascular son particularmente sensibles a estos eventos, lo que conlleva a disfunción de las células beta pancreáticas y aterosclerosis respectivamente. De hecho, la acumulación de triglicéridos en los organelos celulares puede distinguir aquellos individuos obesos que desarrollan anormalidades metabólicas de aquellos que no las desarrollan.

Una contribución importante para la evaluación de la influencia de la obesidad en el riesgo cardiovascular está presente en el estudio INTERHEART, el cual muestra evidencia irrefutable considerando a la obesidad abdominal como un elemento de mayor contribución a eventos cardiovasculares en comparación con el IMC. Estos datos apoyan el uso de la evaluación de la circunferencia abdominal (CA) en la estratificación de riesgo cardiovascular, siendo considerada la variable antropométrica de distribución grasa regional de mayor validez. Muchos estudios han puesto en evidencia que la CA está estrechamente relacionada con la grasa visceral y adiposidad abdominal, más que IMC e índice cintura/ cadera. La única limitación descrita en su uso es la pobre distinción entre depósitos viscerales y subcutáneos en el área abdominal <sup>(43)</sup>.

## Stress oxidativo

Se puede definir como el grado de oxidación de un sistema biológico, y está determinado por el desequilibrio entre la producción de radicales libres y la repuesta del sistema antioxidante, predominando la producción de radicales libres. El término oxidación se refiere a la captura de oxígeno o a la pérdida de electrones; un agente oxidante puede tomar electrones de otro agente, agrega oxígeno o tomar hidrógeno. (Un agente reductor suelta electrones, suelta hidrógeno o retira oxígeno. El exceso de producción de radicales libres de oxígeno y el agotamiento del sistema enzimático antioxidante genera el estrés oxidativo. En la mitocondria la producción excesiva de radicales libres de oxígeno puede ser por estados de hipoxia o por altas concentraciones de oxígeno molecular <sup>(44)</sup>.

Principales especies reactivas de oxígeno en el organismo.

Dentro de éstas tenemos, anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $HO$ ) oxígeno singulete ( $^1O_2$ ) y Peroxinitrito ( $OON$ ).

Principales fuentes de especies reactivas de oxígeno.

Xantina Oxidasa, NADPH Oxidasa, Tetrahidrobiopterina ( $BH_4$ ), Sintasa inducible de  $ON$  y Otros: Citocromos mitocondriales, lipoxigenasas, ciclooxigena, hemoglobina).

Principales sistemas antioxidantes.

A. Intracelulares:

Superóxido-dismutasa, catalasas, alfa-tocoferol (vitamina E), Citocromo C, ubiquinona 10 (Coenzima Q10), Glutación peroxidasa, glutación transferasa y Resveratrol.

B. Extracelulares:

Ácido ascórbico, ácido úrico, paraoxonasas (HDL-C), lipoproteínas, bilirrubina Superóxido dismutasa, Peroxidasas, Transferrina y Haptoglobinas <sup>(45)</sup>.

Mecanismos patogénicos asociados al estrés oxidativo: la función vascular está regulada por mediadores químicos que controlan la vasomoción: dilatación y constricción. Un mediador fundamental sintetizado y secretado por la célula endotelial es el óxido nítrico (ON) que mantiene el estado de dilatación necesario para la circulación sanguínea. El ON es una molécula muy pequeña y de muy breve duración (fracciones de segundos) que difunde hacia el músculo liso vascular donde activa a la guanilato-ciclasa, la producción de GMP cíclico y la relajación del músculo liso vascular. Un exceso de RLO en la pared vascular inhabilita rápidamente al ON y reduce así la función vasodilatadora dependiente del endotelio. Por otra parte, el RLO oxida a la tetra-hidro-biopterina, un cofactor crítico para la función de la sintasa endotelial constitutiva (cNOS), responsable de la síntesis de ON <sup>(46)</sup>.

Otros mecanismos que reducen la función vasodilatadora consisten en la oxidación de la capa lipofílica de la membrana celular donde se sintetiza la prostaciclina, prostaglandina vasodilatadora; por otra parte, hay aumento de la síntesis de prostaglandinas vaso-constrictoras: F2alfa, tromboxano y otras. La activación patológica del sistema inmune innato con hiperactividad de las proteínas proinflamatorias y movilización y concentración anormal de células proinflamatorias, constituyen la base fisiopatológica fundamental de la aterosclerosis, y participa además en los mecanismos productores de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal <sup>(44)</sup>. Como consecuencia de la acción de los factores pro oxidantes que actúan en la mitocondria se genera estrés oxidativo; los RLO re estimulan la producción celular de la Proteína kinasa C (PKC) que activa al endotelio para sintetizar y secretar moléculas proinflamatorias, tales como: Molécula de Adhesión Vásculo-celular (VCAM-1), selectinas, Molécula de Adhesión Inter-celular (ICA- 1) y la Proteína Colonizadora del Macrófago (MCP-1). También los RLO activan la vía del Factor Nuclear kappa-b (NFKb) fundamental para el proceso inflamatorio que estimula la producción de las citoquinas inflamatorias: IL-6, IL-8, entre otras.

Otro mecanismo importante en la génesis de la enfermedad cardiovascular es el desequilibrio de los factores pro coagulante y anticoagulante resultantes del estrés oxidativo que conducen a la trombosis. Los mecanismos pro coagulantes estimulados incluyen: activación plaquetaria mediada por el Tromboxano A-2, reducción de la anti agregación plaquetaria resultante de la inactivación del ON y de la prostaciclina, el aumento de la actividad del Activador Tisular del Plaminógeno (PAI-1) y el aumento de la actividad del Factor Tisular mediada por el NFKb.

En conclusión, el estrés oxidativo induce vasoconstricción, inflamación y trombosis <sup>(46)</sup>. El estrés oxidativo (OS) vincula la obesidad con sus complicaciones asociadas. La dislipidemia, las bajas defensas antioxidantes, el aumento de moléculas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno (ROS) favorecen la producción de OS <sup>(47)</sup>. Los ROS pueden dañar la cadena de ADN. La oxidación de la guanina forma 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG) o 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) <sup>(48)</sup>. Estas oxidaciones de bases pueden provocar daño celular. Las bases de guanina pueden repararse en condiciones normales mediante la enzima oxoguanina glicosilasa (OGG1) <sup>(49)</sup>.

Se ha demostrado previamente un aumento de los productos de lipoperoxidación (LPO) y 8-epi-prostaglandina F2 (8-iso-PGF2 $\alpha$ ) y su correlación con grasa adiposa visceral en pacientes con síndrome metabólico frente a sujetos no obesos <sup>(50-52)</sup>.

Los principales antioxidantes que neutralizan las ROS son la catalasa, la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPx) <sup>(53,54)</sup>. Recientemente, se informó la relación inversa de la actividad de la enzima SOD con grasa adiposa visceral en hombres obesos <sup>(55)</sup>. Sin embargo, el comportamiento clínico de la enzima antioxidante actividad relacionada con grasa adiposa visceral no se ha aclarado.

Los 8-isoprostanos son una familia derivada de la oxidación del ácido araquidónico. Los 8-isoprostanos pueden medirse en orina, suero, plasma y otros fluidos y tejidos biológicos <sup>(56,57)</sup>. Los 8-isoprostanos aumentan en la obesidad en comparación con los controles sanos no obesos <sup>(58)</sup>. Existe evidencia de que los 8-isoprostanos se

correlacionan negativamente con el HDL -C colesterol <sup>(59)</sup>. La 8-Iso-PGF2 $\alpha$  urinaria tiene correlación positiva con el IMC y el área de la grasa adiposa visceral en sujetos obesos con o sin síndrome metabólico <sup>(54,60)</sup>.

### **Objetivo general**

Evaluar el índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica y su relación con los niveles de 8-isoprostano, en diabéticos tipo 2 de la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, en el comprendido de marzo a octubre del 2021.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características antropométricas y clínicas de los pacientes del estudio.
2. Medir parámetros bioquímicos (glucemia, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL y VLDL).
3. Estimar índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica.
4. Determinar valores de 8-Isoprostano.
5. Correlacionar valores de 8-Isoprostano con parámetros antropométricos, bioquímicos e índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica en estos pacientes.

### **Aspectos éticos**

Esta investigación cumplió con todos los principios éticos que son requeridos por la Declaración de Helsinki, se solicitara a los pacientes, su consentimiento informado para su participación. Se les informara las características y objetivo del trabajo, así como el respeto de su privacidad. De igual manera se ofreció la información necesaria sobre las características y objetivos del trabajo, evaluaciones físicas y bioquímicas a las cuales fueron sometidos. La realización de este estudio no conllevo ningún riesgo para ellos, y podían retirarse cuando estuvieran en inconformidad con esta investigación.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo analítico y transversal, para evaluar el índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica en pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con los niveles de 8-isoprostano.

### **Población y muestra**

Población estuvo constituida por sujetos portadores de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo durante el periodo de marzo 2021 a octubre 2021 y la muestra estará formada por 50 sujetos de ambos sexos de entre 35 a 75 años.

### **Muestra**

La muestra fue recogida de forma intencional, basado en los criterios de inclusión y exclusión

#### **Criterios de Inclusión**

- 1) Sujetos adultos de uno u otro sexo.
- 2) Pacientes con edad entre 35 y 75 años.
- 3) Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- 4) Con un IMC entre 20 y 30 Kg/ m<sup>2</sup>
- 5) Firma del consentimiento informado.

#### **Criterios de Exclusión**

- 1) Pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- 2) Pacientes con diabetes gestacional
- 3) Enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis.

- 6) Pacientes con hipotiroidismo
- 7) Alcoholismo.
- 8) Pacientes con hepatopatías

### **Variables**

#### Variables Independientes

##### -No modificables

- Edad
- Sexo

Edad: Número de años contados a partir de la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio

Sexo: Fenotipo masculino o femenino, sujetos con caracteres sexuales masculinos o femeninos.

##### -Modificables

- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal
- Circunferencia de Cintura
- Tensión Arterial

Índice de masa corporal (IMC): relación  $\text{Peso/Talla}^2$

Peso inferior al normal      Menos de 18.5

Normal                              18.5 – 24.9

Peso superior al normal      25.0 – 29.9

Obesidad                            Más de 30.0

#### Circunferencia de Cintura:

Medida con cinta métrica inextensible de 2 metros de largo, de 0.5 centímetros de ancho, se medirá en espiración profunda el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, el resultado se obtendrá en centímetros.

Valores normales de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF)

≤ 94 cms en hombres

≤ 80 cms en mujeres

Presión arterial:

Se tomaron como normales los valores reportados por la Asociación Norteamericana del Corazón en el Séptimo Reporte del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC7, por sus siglas en inglés),

Categoría	Sistólica mm/hg	Diastólica mm/hg
Normal	< 120	< 80
Pre hipertensión	120-139	80-89
Hipertensión	≥ 140	≥ 90

Variables Dependientes

Para determinar el control metabólico, se siguió las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sobre los niveles que deben tener las personas con diabetes:

Glucemia

- Glucemia en ayunas ≤100 mg/dl

Valores Lipídicos

Colesterol total: en sangre, los promedios obtenidos son comparados con los promedios nacionales y clasificados por categoría de riesgo, según Consenso Nacional de Lípidos, valor normal de referencia < 180 mg/dl

Colesterol HDL: en sangre periférica, valor normal utilizando los referidos por el Consenso Nacional de Lípidos. Hombres >40 mg/dl, Mujeres >50 mg/dl.

Colesterol LDL: en sangre periférica, tomando como valor de referencia normal menor 110mgr/dl.

Triglicéridos: medidos en sangre periférica, tomando como valor normal menor de 150 mg/dl.

8- Isoprostano: medida en sangre periférica, tomando como valor normal a la determinación de la población sana.

## **Procedimientos**

- Previo consentimiento informado, firmado por los sujetos participantes en el estudio se procedió a realizar historia clínica según formato preestablecido, que incluía un interrogatorio, sobre patologías previas y concomitantes, examen físico completo con medidas antropométricas, (peso, talla, circunferencia de cintura e índice de masa corporal), toma de tensión arterial y exámenes paraclínicos.

- Evaluación bioquímica:

A cada sujeto en ayuno de 14 horas se le extrajo 20 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer con EDTA y sin EDTA los cuales fueron centrifugados a 2.000 rpm por 20 minutos, y separados el suero y plasma para determinar: colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y glucemia, en ayunas por método enzimático colorimétrico por Randox, en el equipo HITACHI 912 e 8- Isoprostano por el método de Elisa de la casa Comercial de Cayman. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas del “Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo”.

## **El índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica**

Una vez seleccionados los sujetos que cumplían con los criterios de selección, se le aplicó un cuestionario para obtener sus datos, como nombre, lugar y fecha de nacimiento, así como, edad, sexo y número de cédula de identidad. Se interrogó sobre la presencia de otras patologías. Se realizó examen físico: peso, talla, tensión arterial, posteriormente se realizó medidas antropométricas (circunferencia de cintura) y se calculó índice de masa corporal según la fórmula  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$ , PAL, VAI y por último composición corporal.

- Se estimaron los índices PAL y IAV según las fórmulas:

- **Hombres PAL** =  $(CA - 65) \times TRG$

- **Mujeres PAL** =  $(CA - 58) \times TRG$

- **VAI Hombres** =  $\frac{CA}{39,68 + (1,88 \times IMC)} \times \frac{TRG}{1,03} \times \frac{1,31}{HDL}$

- **VAI Mujeres** =  $\frac{CA}{36,58 + (1,89 \times IMC)} \times \frac{TRG}{0,81} \times \frac{1,52}{HDL}$

Donde CA es en cm, TG y HDL en mmol /l, IMC = peso (kg) / talla (m)<sup>2</sup>, a cada paciente se le determino, colesterol total, triglicéridos y colesterol de alta densidad (HDL- c).

- **Determinación de 8- Isoprostano**

Se realizó la preparación del preensayo, en la cual se diluirá el buffer EIA colocando el contenido de un vial de buffer de concentración 10X con 90 ml de agua ultra pura. Para el buffer de lavado, se tomó 5 ml de este buffer de concentración 400X y se diluyó con agua ultra pura hasta un volumen final de 2 litros, adicionalmente se le agregó 1 ml poliasorbato 20. El trazador fue reconstituido agregándole al contenido de un vial, 6 ml del buffer EIA previamente diluido. Para la preparación del estándar de 8- isoprostano se tomaron 100 µl de la solución estándar madre y se le agregó 900 µl de agua ultra pura para obtener una solución stock. Partiendo de esta última solución, se tomaron 8 tubos de ensayo para realizar las diluciones sucesivas.

Posteriormente, se procedió a reconstituir el trazador y el antisuero agregando 100 dtn esto es la expresión de la presentación 100 determinaciones de cada solución en tubos separados y se les agregó 6 ml del buffer EIA diluido a cada tubo. En la placa de ensayo, los pocillos fueron divididos para obtener 2 blancos (Blk), dos ligandos no específicos (NSB), dos ligando máximos (B<sub>0</sub>) y dos de actividad total (TA). Las columnas 2 y 3 de la placa, fueron destinadas para los estándares previamente

preparados, los cuales se colocaron por duplicado. Estos serán utilizados para generar la curva patrón.

Se agregó los reactivos en el siguiente orden:

1 -Buffer EIA: se añadió 100 µl del buffer EIA a los pocillos del NSB. Posteriormente se le agregara 50 µl del buffer EIA a los pocillos de B<sub>0</sub>.

2- Estándar EIA de 8-isoprostano: se añadió 50 µl de la solución estándar del tubo 8 para los pocillos identificados con el mismo número. Este proceso se repitió para cada una de las alícuotas de dilución de los estándares.

3- Muestras: se añadió 50 µl de la muestra en los pocillos identificados (columnas 4-11). Cada muestra se colocó por duplicado.

4- Trazador ACh de 8-isoprostano: Se agregó 50 µl a todos los pocillos, excepto a los de TA y Blk.

5-Antisuero EIA de 8-isoprostano: se agregó 50 µl a cada pocillo, excepto a los pocillos de TA, Blk y NSB.

Posteriormente se cubrió la placa con una película plástica y se incubó por 18 horas a 4°C. Luego se procedió a reconstituir el reactivo de Ellman agregando el contenido de un vial (100 dtn) en 20 ml de agua ultra pura. Transcurrido el tiempo, se procedió a eliminar el exceso de reactivo de cada pocillo con el buffer de lavado; en donde el proceso de lavado se realizará 5 veces y secará la placa para luego añadir 200 µl del reactivo de Ellman; finalmente se agregó 5 µl del trazador a los pocillos de actividad total y nuevamente se cubrió la placa con una película plástica y se incubó durante 90-120 min en un cuarto oscuro, luego se realizó la lectura en un lector de placa a una longitud de onda de 405-420 nm. Es un kit comercial que casa Cayman C.A.

### **Tratamiento estadístico**

Para el tratamiento estadístico de los datos obtenidos de las evaluaciones clínicas y los ensayos paraclínicos, se empleó una hoja de cálculo de Excel para

organizar la data y la herramienta de software estadísticos SPSS ver 22 de IBM, para establecer los valores promedios, desviación estándar, máximos y mínimos, para las variables cuantitativas, y las frecuencias o porcentajes en el caso de variables cualitativas (nominales) a fin de poder caracterizar la población de estudio.

Para evaluar la asociación entre variables se realizó la correlación de Fisher, graficas de dispersión y regresión lineal, tomando un valor de significancia de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los pacientes con Diabetes tipo 2, que acudieron al Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, se incluyeron en el estudio 50 pacientes, con edades comprendidas entre los 40 y 75 años, siendo la edad promedio de 63,24 años, y con un tiempo de desarrollo de la enfermedad en promedio de 10,54 años, donde el 60,0 % de los participantes correspondía al sexo femenino y el restante 40,0 % al masculino.

Con respecto a las medidas antropométricas, los valores de IMC registrados oscilaron entre 18,37 a 38,85 Kg/m<sup>2</sup>, con un promedio de  $26,58 \pm 4,43$  kg/m<sup>2</sup>, mientras que los valores de circunferencia de cintura para los individuos de sexo femenino en promedio fueron de  $105,57 \pm 13,04$  cm, y para los individuos de sexo masculino fue de  $101,38 \pm 18,39$  cm. La presión arterial sistólica en promedio para el grupo fue de  $133,96 \pm 17,14$  mm HG y la tensión arterial diastólica de  $83,44 \pm 13,38$  mm Hg. (ver tabla 1).

Los parámetros de laboratorio clínico los valores promedios fueron: para Glucemia  $119,6 \pm 55,7$  mg/dL; Colesterol Total  $183,28 \pm 48,09$  mg/dL; el Colesterol de las LDL en  $110,99 \pm 43,72$  mg/dL; el Colesterol de las HDL en  $50,14 \pm 14,83$  mg/dL para el sexo femenino y de  $46,04 \pm 9,72$  mg/dL para el sexo masculino; el Colesterol no-HDL en  $134,94 \pm 47,54$  mg/dL; los Triglicéridos en  $130,01 \pm 64,79$  mg/dL; y el Ácido Úrico en  $4,48 \pm 1,48$  mg/dL. (ver tabla 2).

El 8-Isoprostano, en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2, presento un valor promedio de  $118,83 \pm 62,19$  ng/mL (vn: 40-100 pg/ml)<sup>61</sup>. En el caso del cálculo matemático de los índices de Productos de Acumulación Lipídica (PAL), el valor promedio observado para el grupo fue para el sexo femenino de  $57,02 \pm 30,39$  y para individuos de sexo masculino de  $51,75 \pm 41,89$ . Para el Índice de Adiposidad Visceral (VAI), los valores observados para el sexo femenino fueron de  $2,26 \pm 1,56$  y para el sexo masculino: 2,12. (Ver tabla 3 y grafico 1)

Para evaluar la relación entre el 8-Isoprostano con parámetros antropométricos, bioquímicos e índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica en el

grupo de estudio, se empleó la correlación de Pearson, encontrándose correlaciones positivas significativas entre el 8-Isoprostano con el producto de acumulación lipídica PAL ( $r = 0,444$ ;  $p = 0,001$ ) y con los triglicéridos ( $r = 0,400$ ;  $p = 0,004$ ).

Por otra parte se observó que existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la circunferencia abdominal (CC) con los parámetros IMC ( $r = 0,722$ ;  $p = 0,000000009$ ) y PAL ( $r = 0,497$ ;  $p = 0,0002$ ) y no hubo correlación, ni significancia estadística entre CC y los valores de triglicéridos ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,935$ ), como se observan en las Tablas 5 y 6.

## DISCUSIÓN

La DM constituye un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos de carácter crónico y considerables evidencias sugieren que el stress oxidativo juega un importante papel en la patogénesis y complicaciones de la DM <sup>(6-8)</sup>. Las personas con DM tipo 2 presentan además un aumento de la masa grasa corporal, especialmente en la región intraabdominal (visceral). El tejido adiposo visceral es un órgano endocrino metabólicamente activo, el cual produce una variedad de adipocinas pro inflamatorias y conduce a muchos trastornos cardiometabólicos <sup>(14)</sup>. El exceso de tejido adiposo visceral condiciona alto riesgo a diabetes y enfermedad cardiovascular <sup>(24,25)</sup>. Estos mecanismos de mayor riesgo incluyen una mayor liberación de ácidos grasos libres y alteraciones en las adipocinas. Además el hígado y el musculo esquelético presentan una capacidad limitada para metabolizar estos ácidos grasos y se acumulan como intermediarios del metabolismo lipídico como ceramidas y diacilglicerol y contribuyen con el fenómeno de lipotoxicidad, lo cual agrava la disfunción ya existente de la célula beta pancreática y aterosclerosis. Es por ello que la circunferencia abdominal (CA) es considerada la variable antropométrica de distribución grasa regional de mayor validez y muchos estudios han puesto en evidencia que la CA está estrechamente relacionada con la grasa visceral y adiposidad abdominal <sup>(43)</sup>. También se ha demostrado un aumento de productos de lipoperoxidacion y su relación con grasa adiposa visceral en pacientes con síndrome metabólico <sup>(50,52)</sup> y como el stress oxidativo vincula la obesidad con sus complicaciones asociadas.

En este grupo de pacientes diabéticos estudiados, el IMC promedio fue de 26,58 kg/m<sup>2</sup> compatible a sobrepeso, aunque se presentó un intervalo muy amplio en el IMC (18,37-38,85 kg/m<sup>2</sup>), el 34% con sobrepeso y 12% para obesidad, respectivamente.

La circunferencia abdominal promedio en mujeres fue de 105,57 cm y para los hombres de 101,38 cm que se acuerdo a la IDF están por encima de los rangos considerados dentro de la normalidad. La circunferencia de cintura ha sido asociada con un mayor riesgo cardiometabólico.

Con respecto a los parámetros bioquímicos de glicemia basal promedio: 119,6 mg/dl, aunque el valor esperado para un buen control en diabéticos es menor de 130 mg/dl,

que en este grupo de diabéticos no pareciera estar descompensados. En cuanto a colesterol total promedio: 183,28 mg/dl; LDLc; 110,99 mg/dl; HDLc: 50,14 mg/dl, triglicéridos: 130,01 mgrs/dl y ácido úrico: 4,48 mg/dl. Todos los resultados se ajustan a los valores de rango normal acorde al Consenso Nacional de Lípido. El grupo de pacientes diabéticos, presentaron valores de laboratorio clínico de metabolismo basal, en promedio dentro de los valores normales de referencia, donde aproximadamente, el 70% de la población estudiada se encontraron en rangos normales, debido quizás a que estos pacientes diabéticos con varios años de evolución de la enfermedad, ya venían siendo tratados por la consulta con hipoglucemiantes orales, insulino terapia, hipolipemiantes u otras drogas adyuvantes en la limitación y aparición de complicaciones asociadas a la diabetes y al riesgo cardiovascular.

El 8-isoprostano presento un valor promedio de 118,83 ng/ml, el cual esta elevados en este grupo de pacientes diabéticos con aparente buen control metabólico (vn: 40-100 pg/ml)<sup>(61)</sup>, observándose que los valores elevados para este parámetro se presentaron en el 60% de la población de estudio asociados al riesgo cardiovascular.

En el cálculo matemático de los productos de acumulación lipídica (PAL), los valores promedio para el sexo femenino fue de 57,02 y para el masculino de 51,75, encontrándose dentro de los valores de referencia para PAL, observados para la población venezolana (entre 42,09-108,57)<sup>(31)</sup> y solo el 6% de la población presentaron valores elevados para este parámetro. Por su parte el Índice de Adiposidad Visceral (VAI) los valores promedios observados fueron de 2,26 para el sexo femenino y 2,12 para los masculinos, los cuales se encuentran elevados con respecto al valor de referencia publicado para la población venezolana<sup>(62)</sup>, donde se sugiere un valor único de VAI de 1.9. En el 66% de los pacientes diabéticos de la población estudiada el valor de VAI se encontraba por encima del de referencia. Estudios realizados por Amato y col (2014) demuestran que el VAI ha probado ser un indicador de la distribución y función del tejido adiposo, que es una herramienta útil para la detección temprana de riesgo cardiometabolico y es un marcador de disfunción del tejido adiposo<sup>(29)</sup>.

El cálculo matemático del PAL incluye en su fórmula, el valor de la circunferencia de cintura y de los triglicéridos, relacionando un parámetro antropométrico con uno de

laboratorio. En el caso de los pacientes estudiados, el valor de la circunferencia de cintura se encontraba elevado, pero el valor final del PAL se encuentra dentro de los de referencia normal, por lo que el cálculo del PAL está muy influenciado por el valor de los triglicéridos que se encuentran normales para la población estudiada. Mirmiran y col evaluaron producto de acumulación de lípidos (PAL) con homeostasis de la glucosa, peroxidación de lípidos e inflamación sistémica en pacientes diabéticos, encontrando que la mayor acumulación de lípidos abdominales se correlaciono con mayor resistencia a la insulina, stress oxidativo e inflamación sistémica.<sup>(26)</sup> Pineda y col también evaluaron y compararon la relación de PAL, VAI e BAI como riesgo cardiometabolico en pacientes con y sin síndrome metabólico en una población de adultos venezolanos, concluyendo que el índice PAL tiene mayor precisión para síndrome metabólico y VAI para eventos cardiovasculares<sup>(30)</sup>. En este estudio es el VAI el que nos aporta una significancia estadística, debido a que este grupo presentaban triglicéridos normales, debido a que estaban recibiendo tratamiento médico,

Al evaluar el 8-Isoprotano con respecto a los parámetros antropométricos, no se observó correlaciones estadísticamente significativas entre ellos, pero tuvo una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa con los valores de triglicéridos ( $r = 0,400$  y  $p = 0,00$ ) y con el índice PAL ( $r = 0,400$  y  $p = 0,001$ ). Se observó además una correlación positiva entre PAL y triglicéridos, lo cual proporciona una buena discriminación de personas con prediabetes y diabetes, como es reportado también por Neyeon y col <sup>(34)</sup>. No se observó correlación estadísticamente significativa entre el 8-Isoprostano y VAI, sin embargo, en este estudio se obtuvieron resultados similares a los observados por García-Sánchez que evaluaron VAI y stress oxidativo, encontrando que VAI alto y stress oxidativo son factores predictores de riesgo cardiovascular <sup>(23)</sup>. Chawla y col, evaluaron el riesgo a desarrollar diabetes mellitus en una población de pacientes obesos, midiendo PAL, PCR e insulina, relacionaron marcadores de adiposidad e inflamatorios y los resultados sugieren que estos pacientes tienen un alto riesgo a síndrome metabólico, diabetes y enfermedad coronaria <sup>(35)</sup>

En los pacientes estudiados, los resultados obtenidos de las observaciones antropométricas (circunferencia de cintura) y los valores de 8-Isoprostano, nos indican que se trata de una población con un riesgo cardiovascular importante, a pesar de estar metabólicamente controlada. Los 8-isoprostanos son derivados de la oxidación del ácido araquidónico y están aumentados en la obesidad en comparación con controles sanos no obesos <sup>(58)</sup>; se ha reportado correlación positiva con el IMC y con adiposidad visceral en sujetos obesos con o sin síndrome metabólico <sup>(60,64)</sup>. En la población de diabéticos de este estudio también se demuestra el aumento en sus valores, a pesar de estar metabólicamente controlados, lo cual sugiere que aun así, hay stress oxidativo importante, y condiciona alto riesgo cardiovascular.

El VAI aplicado en grupos particulares de pacientes conlleva a la hipótesis de que podría ser considerado un marcador de disfunción del tejido adiposo descrito por Amato y col <sup>(29)</sup>. Otros estudios de Nebojsa y col reportaron resultados similares que VAI y PAL pueden no ser los mejores parámetros en la predicción de DM, pero si para evaluar riesgo cardiometabólico <sup>(32)</sup>, así mismo Nusrianto y col, usando PAL y VAI concluyeron que VAI alto se asocia a mayor riesgo al desarrollo de DM tipo 2. <sup>(33)</sup>. Valmore y colaboradores en Maracaibo (2021), también evaluaron la asociación y precisión diagnóstica de PAL y VAI en insulinoresistencia e inflamación, encontrando que PAL es un mejor predictor en RI; VAI y PAL son modelos matemáticos útiles en la clínica para evaluar enfermedades metabólicas relacionadas con adiposidad <sup>(35)</sup>.

De esta manera la determinación de la circunferencia de cintura, el índice de masa corporal y parámetros de laboratorio como triglicéridos y colesterol, permiten determinar los índices de adiposidad y de acumulación lipídica, que permiten inferir el riesgo cardiometabólico precoz en los pacientes diabéticos, como demuestran los resultados por la asociación de estos indicadores de adiposidad al stress oxidativo, frente a otros parámetros de rutina o examen médico.

En conclusión: Cuando se correlaciona 8-isoprostano con PAL y valores de triglicéridos, se observó una correlación estadísticamente significativa como se ha demostrado en otros trabajos de investigación. Los pacientes diabéticos tienen un estado de oxidación permanente, asociado a adiposidad visceral, sobrepeso, obesidad

y triglicéridos elevados. Todos estos factores condicionan y desencadenan un proceso oxidativo determinante en el desarrollo de complicaciones de la diabetes mellitus. Así mismo el stress oxidativo vincula la obesidad con sus complicaciones asociadas; la dislipidemia; las bajas defensas antioxidantes, inflamación y adiposidad visceral; todos ellos predictores de riesgo cardiovascular. Futuras investigaciones se debería ampliar en número de pacientes diabéticos en grupos de buen control y mal control metabólico y usar solo PAL y VAI como predictores indirectos de stress oxidativo, fácil de aplicar y de menor costo.

La población diabética con mayor tiempo de evolución de la enfermedad está asociada con la aparición de daño micro y microvascular que no puede ser detectado con una simple evaluación bioquímica, pero si se podría determinar con el estrés oxidativo e inferir a través del índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica como lo observado en la población de estudio.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios todopoderoso, por ayudarme a tener vida, salud y fe.

A mis hijos Luis, Moisés y José, mi esposo José R, a mis padres que aún tengo la dicha de tenerlos vivos. A mi nieta Odette.

Al Dr. Oswaldo Obregón A, maestro de maestros, quien me enseñó a amar a la Endocrinología y verla como la madre de todas las ciencias médicas.

A la Dra. Sara Brito, mi tutora en este proyecto, gracias por su apoyo incondicional a retomar y concluir este proyecto. A todos los profesores y maestros del postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo. Los que fueron y los que están.

A mis amigos y tutores: Mary Lares y Jorge Castro, por haberme motivado a lograr este proyecto que inicie hace mucho tiempo. Eternamente agradecida con Uds.

## REFERENCIAS

1. Le Roit D, Taylor SI, Olefsky JM. Diabetes Mellitus. Texto básico y clínico. 2ª ed. Ed. Mc-Graw Hill, Interamericana. México, D.F.2003: 1331 pág.
2. Khan A, Laker SS, Chowdhury TA. Are spouses of patients with type 2 diabetes at increased risk of developing diabetes? *Diabetes Care*, 2003; 26:710-712.
3. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the etiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull*, 1993; 49:642-652.
4. Ramos IML, Batista GCM, Gómez MBC. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *InSalud*.2006;8(1):7-15.
5. Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Narayan KM. Estimated number of adults with prediabetes in the US in 2000: Opportunities for prevention. *Diabetes Care*, 2003; 26:645-649.
6. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, et al. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Arch Med Res*, 2005; 36:376-381
7. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, et al.. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*, 2001; 44:834-838.
8. David G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox signal*, 2005; 7:256-268.
9. Pitozzi V, Giovannelli L, Bardini G, Rotella CM, Dolara P. Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leucocytes. *Mutat Res*, 2003; 529:129-133.
10. Moreira ED Jr, Neves RC, Nunes ZO, de Almeida MC, Mendes AB, Fittipaldi JA, et al., Venezuelan Diabetes Investigators' Group. Glycemic control and its correlates in patients with diabetes in Venezuela: results from a nationwide survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):407---14

11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-79
12. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidativ estress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2010
13. St Zatalia R, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Indones J Intern Med*. 2013;45(2).
14. Papaetis GS, Papakyriakou P, Panagiotou TN. Central obesity, type 2 diabetes and insulin: exploring a pathway full of thorns. *Arch Med Sci*. 2015; 11:463-482.
15. Amato MC, Giordano C, Galia M. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33:920-922.
16. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005; 5:26.
17. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:730827.
18. Chen GP, Qi JC, Wang By. Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2016; 16:37.
19. Cheng YL, Wang YJ, Lam KH. Fatty liver index and lipid accumulation product can predict metabolic syndrome in subjects without fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017:9279836.
20. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Chen Y. Visceral Adiposity Index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in chinese adults aged 20-50. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68:235-243.

21. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Diabetes prediction, lipid accumulation product, and adiposity measures; 6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis.* 2010;9:45.
22. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423–444.
23. Andrés García-Sánchez, Jorge Gámez, Elodia Díaz, Ernesto Cardona, Itzel nayar et al. The effect of visceral abdominal fat volume on oxidative stress and proinflammatory cytokines in subjects with normal weight, overweight and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1077–1087.
24. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Anthropometrically-predicted visceral adipose tissue and mortality among men and women in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Am J Hum Biol* 2017;29:
25. Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126:1301–13.
26. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Endocrinol Metab* 2014;29:443–9.
27. Wakabayashi I, Daimon T. A strong association between lipid accumulation product and diabetes mellitus in Japanese women and men. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:282–8.
28. Nascimento-Ferreira MV, Rendo-Urteaga T, Vilanova-Campelo RC. The lipid accumulation product is a powerful tool to predict metabolic syndrome in undiagnosed Brazilian adults. *Clin Nutr* 2017;36:1693–700.
29. Marco Calogero Amato, Carla Giordano. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2014, Article ID 730827, 7 pages.
30. Pineda H, Huerfano T, Castro J, Lares M, Brito S, et al. Índices de obesidad visceral (LAP, VAI Y BAI) como predictores emergentes de riesgo cardiometabólico en adultos venezolanos, *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo - Volumen 15, Número 2 (Junio); 2017 p 148,149.*

31. Pineda H, Castro J, Lares M, Huerfano T: Lipid Accumulation Product (LAP) and Visceral Adiposity Index (VAI) a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Metabolic Syndrome and cardiovascular Disease Predictor in Non-diabetic Venezuelan Adults. *J.Pharm Pharm Scien* 2(1): 1-8. Doi: <https://doi.org/10.24218/vjpps.2017.20>.
32. Nebojsa Kavaric, Aleksandra Klisic, Ana Ninc: Area Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation product reliable Indices for Metabolic disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus?. *J Clin lab Anal*.2018;32:e22283.
33. Randy Nusrianto, Gracia Ayundini, Melly Kristanti, Woro Riyadina, Dicky L et al. Visceral adiposity index and lipid accumulation product as a predictor of type 2 diabetes mellitus: The Bogor cohort study of non-communicable diseases risk factors *Diabetes Research and Clinical Practice* 2019;155:107798.
34. Nayeon Ahn, Sebastian E. Baumeister, Ute Amann, Wolfgang Rathmann, Annette Peters, et al. Visceral adiposity index (VAI), lipid accumulation product (LAP), and product of triglycerides and glucose (TyG) to discriminate prediabetes and diabetes. *Scientific Reports*. 2019;1-11
35. Chawla S, Gitanjali, Seema Bhatti, Sarita, Navneet Kaur, et al. Association of C - reactive protein and lipid accumulation product with fasting insulin levels in obese first-degree relatives of type-2 diabetics. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research* 2020; 7(4):466–469. <https://doi.org/10.18231/j.ijcbr.2020.098>.
36. Bermúdez V., Salazar J., Fuenmayor J., Nava M., Ortega A., et al. Lipid Accumulation Product Is More Related to Insulin Resistance than the Visceral Adiposity Index in the Maracaibo City Population, Venezuela. *Journal of Obesity*. 2021. Article ID 5514901, 7 p. <https://doi.org/10.1155/2021/5514901>
37. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women. *Diabet Med* 2013;30:436–42.
38. Nirmitha Dev M, Is Lipid Accumulation Product (LAP), a better obesity index in diagnosing cardiovascular disease? *IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry (IOSR-JBB)* ISSN: 2455-264X, Volume 2, Issue 6 (Sep. – Oct. 2016), PP 12-14, p 1-3 Disponible: [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org).
39. H. Khan. El producto de la acumulación de lípidos. *BMC* 2005; 05:26.

40. Du T, Yu X, Zhang J: Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetol* 2015;52:855–63.
41. Guo S-X, et al. hang J-Y: Visceral adiposity and anthropometric indicators as screening tools of metabolic syndrome among low income rural adults in Xinjiang. *Sci Rep* 2016;6:36091.
42. Michelle L. Griffith, MD, Lisa M. Younk, Stephen N. Davis: Visceral Adiposity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2010
43. Hernández Gustavo, Rivera Jenny, Serrano Ronald, Villalta Darwing, Abbate Mariangel, et al: Adiposidad visceral, patogenia y medición, *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, vol. 15, núm. 2, junio, 2017, pp. 70.
44. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine* pp 36. Oxford University Press, Third Edition 1999.
45. Rajendra N, Irlanda S, George J: Mechanistic insights into the therapeutic use of high dose Allopurinol in Angina Pectoris. *J is coll cardiol* 2011; 58:820-8.
46. Widlansky M, Gutterman D. Regulation of Endothelial Function by Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Antioxid. Redox Signal* 2011;15:1517-1530.
47. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423–444.
48. McMurray F, Patten DA, Harper ME. Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity-recent findings and empirical approaches. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(11):2301–2310.
49. Ba X, Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1. Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biol.* 2018;14:669–678.
50. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M et al. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J.* 2006;70(11):1437–1442.
51. Okauchi YK, Kishida K, Funahashi U: Cross-sectional and longitudinal study of association between circulating thiobarbituric acid-reacting substance levels and

clinic biochemical parameters in 1,178 middle-aged Japanese men - the Amagasaki visceral fat study. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):82.

52. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U: Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress. the Framingham heart study. *Circulation*. 2007;116(11):1234–1241.
53. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*. 2015;5(35):27986–28006.
54. Higuchi M, Dusting GJ, Pechavariya H: Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):878–888.
55. Xiao J, Lan L, Yi T, Rui W, Qiang L. The correlation between oxidative stress level and intra-abdominal fat in obese males. *Medicine*. 2019;98(7):e14469.
56. Yoshida Y, Umeno A, Shichiri M. Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo. *J Clin Biochem Nutr*. 2013;52(1):9–16.
57. Czerska M, Zieliński M, Gromadzińska J. Isoprostanes - A novel major group of oxidative stress markers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;29(2):179–190.
58. Davì G, Guagnano MT, Ciabatonì G: Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002;288(16):2008–2014.
59. Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel B: Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005;48(3):529–538.
60. Furukawa S, Fujita T, Shimabucuro M: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12).
61. Obregón, O., Gestne, A., Lares, M., Castro, J.R., Stulin, I., Martínez, J.M., Rivas, K., Martínez, O., & Aponte, A. (2011). Efectos tempranos de las estatinas: inflamación y oxidación. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 23, 269-274.
62. Valmore J, Bermúdez, Juan Salazar, Roberto Añez, José Ramón Rivas-Ríos, et al. Optimal cutoff for visceral adiposity index in a Venezuelan population: Results from the Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;54(4):176–183.

## ANEXOS

Tabla 1. Variables antropométricas, se presentan los valores de las medias  $\pm$  desviación estándar, donde IMC corresponde al Índice de masa corporal, CC a la circunferencia de cintura.

Variable	Media $\pm$ Desviación estándar
Edad (años)	63,24 $\pm$ 10,49
Tiempo de Diabetes (años)	10,54 $\pm$ 7,80
Peso (Kg)	69,43 $\pm$ 14,29
Talla (cm)	1,61 $\pm$ 0,09
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	26,58 $\pm$ 4,43
Presión Diastólica (mmHg)	133,96 $\pm$ 17,14
Presión Sistólica (mmHg)	83,44 $\pm$ 13,36
CC (cm) femeninos	105,57 $\pm$ 13,04
masculinos	101,38 $\pm$ 18,29

Tabla 2. Variables de laboratorio clínico, se presentan los valores de las medias  $\pm$  desviación estándar.

Variable	Media $\pm$ Desviación estándar
Glucemia (mg/dl)	119,60 $\pm$ 55,71
Colesterol	183,28 $\pm$ 48,09
Triglicéridos (mg/dl)	130,01 $\pm$ 64,79
HDL (mg/dl) femeninos	50,14 $\pm$ 14,83
masculinos	46,04 $\pm$ 9,72
LDL (mg/dL)	110,99 $\pm$ 43,75
VLDL (mg/dL)	25,61 $\pm$ 12,92
No HDL (mg/dL)	134,76 $\pm$ 46,60

Tabla 3. Valores promedios con su desviación estándar para la determinación del 8-Isoprostano y los valores promedio por sexo para índices de Productos de Acumulación Lipídica (PAL) y el Índice de Adiposidad Visceral (VAI).

Variable	Media ± Desviación estándar
<b>8-Isoprostano (pg/mL)</b>	118,47 ± 62,19
<b>PAL</b>	femeninos 57,02 ± 30,39
	masculinos 51,75 ± 41,89
<b>VAI</b>	femeninos 2,26 ± 1,56
	masculinos 2,12 ± 1,60

Tabla 4. Número de Individuos con valores alterados para los parámetros antropométrico, laboratorio clínico, 8-Isoprostano

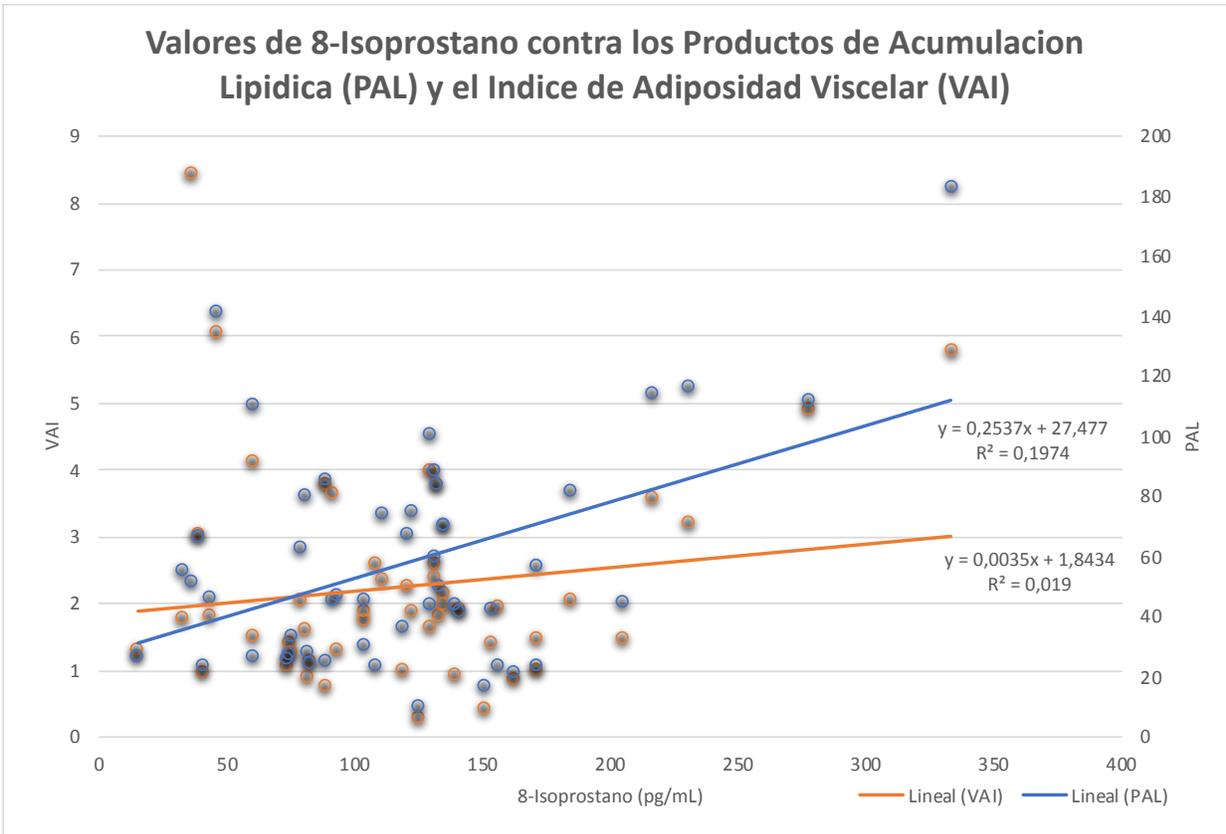
Variable	Características	n (porcentaje)
<b>IMC</b>	Normal	21 (42 %)
	Sobrepeso	17 (34 %)
	Obeso	12 (24 %)
<b>Colesterol</b>	Normal	31 (62%)
	Elevado	19 (38%)
<b>Triglicéridos</b>	Normal	34 (78 %)
	Elevado	16 (32 %)
<b>HDL</b>	Normal	21 (42 %)
	Bajo	29 (58 %)
<b>No-HDL</b>	Norma	36 (72 %)
	Elevado	14 (28 %)
<b>8-Isoprostano</b>	Normal	20 (40 %)
	Elevado	30 (60 %)
<b>PAL</b>	Normal	44 (88 %)
	Elevado	06 (12%)
<b>VAI</b>	Normal	27 (34 %)
	Elevado	23 (66 %)

Tabla 5

Correlaciones entre las variables		Coefficiente de correlación (r)	p
<b>8-Isoprostano</b>			
PAL		0,444	0,001
Triglicéridos		0,400	0,00

Tabla 6. Correlaciones de Pearson, entre los parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos. En la tabla se muestra los valores de la correlación (r) y de la significación (p), tomándose aquellos con un valor menor o igual a 0,05.

		Correlaciones																		
		ISOPROST	VAI	PAI	EDAD	SEXO	PESO	TALLA	IMC	CC	Tdastolica	Tistolica	TIEMPO_DIA G	GLUCEMA	COLESTEROL T	LDL	HDL	NO_HDL	TRIGLICERID OS	AC.URICO
ISOPROST	Correlación de Pearson	1	.138	.444	-.119	.3	-.204	.310	-.069	.166	.132	.257	.119	.070	.253	.162	.259	.184	.400	.080
	Sig. (bilateral)		.340	.001	.412		.154	.028	.685	.279	.359	.071	.421	.630	.077	.260	.089	.202	.004	.581
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
VAI	Correlación de Pearson	.138	1	.703	.090	.3	-.105	.310	-.120	.070	-.169	-.355	-.098	.332	.102	.042	-.521	.248	.774	.143
	Sig. (bilateral)	.340		.000	.536		.470	.029	.405	.630	.239	.011	.508	.019	.480	.775	.000	.062	.000	.323
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
PAI	Correlación de Pearson	.444	.703	1	-.071	.3	.198	.457	.254	.497	-.065	-.237	-.171	.096	.402	.244	-.158	.450	.833	.288
	Sig. (bilateral)	.001	.000		.626		.169	.001	.075	.000	.651	.098	.245	.508	.004	.088	.375	.001	.000	.036
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
EDAD	Correlación de Pearson	-.119	.090	-.071	1	.3	-.142	-.105	.012	.032	.187	-.078	.401	-.160	-.179	-.137	-.200	-.125	-.048	.231
	Sig. (bilateral)	.412	.536	.626			.326	.467	.935	.827	.194	.591	.005	.268	.215	.341	.183	.388	.740	.108
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
SEXO	Correlación de Pearson	.3	.3	.3	.3	1	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3	.3
	Sig. (bilateral)																			
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
PESO	Correlación de Pearson	-.204	-.105	.198	-.142	.3	1	.259	.804	.669	.021	-.061	-.136	-.279	.042	.103	-.189	.095	-.165	.105
	Sig. (bilateral)	.154	.470	.169	.326			.070	.000	.000	.883	.672	.357	.050	.771	.477	.189	.511	.251	.467
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
TALLA	Correlación de Pearson	.310	.310	.457	-.105	.3	.259	1	.186	.263	-.019	-.194	-.128	.025	.208	.248	-.252	.281	.319	.244
	Sig. (bilateral)	.028	.029	.001	.467		.070		.195	.065	.894	.178	.386	.862	.146	.082	.078	.048	.024	.087
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
IMC	Correlación de Pearson	-.069	-.120	.254	.012	.3	.804	.186	1	.722	.168	.003	-.077	-.265	.178	.227	-.118	.213	-.137	.163
	Sig. (bilateral)	.685	.405	.075	.935		.000	.195	.000	.243	.986	.604	.062	.216	.113	.413	.137	.341	.259	.080
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
CC	Correlación de Pearson	.166	.070	.497	.032	.3	.669	.263	.722	1	.098	.058	-.024	-.215	.143	.145	-.125	.179	-.012	.319
	Sig. (bilateral)	.279	.630	.000	.827		.000	.065	.000		.496	.689	.872	.133	.321	.317	.388	.212	.935	.024
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Tdastolica	Correlación de Pearson	.132	-.169	-.065	.187	.3	.021	-.019	.168	.098	1	.493	.285	-.034	-.030	.060	-.050	-.122	-.160	.160
	Sig. (bilateral)	.359	.239	.651	.194		.883	.894	.243	.496		.000	.050	.817	.820	.891	.878	.729	.398	.267
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Tistolica	Correlación de Pearson	.257	-.355	-.237	-.078	.3	-.061	-.194	.003	.058	.493	1	.275	.055	-.124	-.155	.384	-.232	-.311	.038
	Sig. (bilateral)	.071	.011	.098	.591		.672	.178	.986	.689	.000		.058	.706	.393	.261	.006	.105	.028	.793
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
TIEMPO_DIA G	Correlación de Pearson	.119	-.098	-.171	.401	.3	-.136	-.128	-.077	-.024	.285	.275	1	.044	.005	.018	.269	-.040	-.178	.049
	Sig. (bilateral)	.421	.508	.245	.005		.357	.386	.804	.872	.050	.058		.769	.813	.903	.065	.787	.226	.742
	N	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48
GLUCEMA	Correlación de Pearson	.070	.332	.096	.160	.3	-.279	.025	-.265	-.215	-.034	.055	.044	1	-.066	-.002	-.063	-.049	.262	-.063
	Sig. (bilateral)	.630	.019	.508	.268		.050	.862	.062	.133	.817	.706	.769		.651	.990	.662	.737	.066	.665
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
COLESTEROL T	Correlación de Pearson	.253	.102	.402	-.179	.3	.042	.208	.178	.143	-.033	-.124	.036	-.066	1	.913	.179	.862	.402	.087
	Sig. (bilateral)	.077	.480	.004	.215		.771	.146	.216	.321	.820	.393	.813	.651		.000	.213	.000	.004	.546
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
LDL	Correlación de Pearson	.162	.042	.244	-.137	.3	.103	.248	.227	.145	-.020	-.155	.018	-.002	.913	1	-.028	.932	.219	.070
	Sig. (bilateral)	.260	.775	.088	.341		.477	.082	.113	.317	.891	.281	.903	.990	.000		.346	.000	.126	.627
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
HDL	Correlación de Pearson	.259	-.521	-.158	-.200	.3	-.189	-.252	-.118	-.125	.060	.384	.269	-.063	.179	-.028	1	-.097	-.122	-.177
	Sig. (bilateral)	.069	.000	.275	.163		.189	.078	.413	.388	.678	.006	.065	.862	.213	.846		.505	.400	.219
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
NO_HDL	Correlación de Pearson	.184	.248	.450	-.125	.3	.095	.281	.213	.179	-.050	-.232	-.040	-.049	.962	.832	-.097	1	.440	.138
	Sig. (bilateral)	.202	.082	.001	.386		.511	.048	.137	.212	.729	.105	.787	.737	.000	.000	.505		.001	.341
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
TRIGLICERID OS	Correlación de Pearson	.400	.774	.833	-.048	.3	-.169	.319	-.137	-.012	-.122	-.311	-.178	.262	.402	.219	-.122	.440	1	.165
	Sig. (bilateral)	.004	.000	.000	.740		.251	.024	.341	.935	.398	.028	.226	.066	.004	.126	.400	.001		.281
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
AC.URICO	Correlación de Pearson	.080	.143	.298	.231	.3	.105	.244	.163	.319	.160	.038	.049	-.063	.087	.070	-.177	.138	.155	1
	Sig. (bilateral)	.581	.323	.036	.106		.467	.087	.259	.024	.267	.793	.742	.665	.546	.627	.219	.341	.281	
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES  
METABÓLICAS  
HOSPITAL MILITAR UNIVERSITARIO "DR. CARLOS ARVELO"

**Consentimiento Escrito de Aceptación del Protocolo de Estudio**

**TÍTULO:** ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LIPÍDICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2. RELACIÓN CON LOS NIVELES DE 8 ISOPROSTANO.

**Investigadores responsables:** Dras. Sara Brito C.I., 4.557.468 Mary Lares C.I. 8.842.814 Xiomara Ramírez Cl. 9.514.725

**INTRODUCCIÓN.**

La diabetes mellitus es un desorden metabólico con gran incidencia mundial, del que se ha registrado un incremento en la última década en Latinoamérica y Venezuela. La disfunción del endotelio vascular se considera un factor importante en la patogénesis de las complicaciones vasculares diabéticas y el estrés oxidativo ejerce un rol determinante en el desarrollo de las complicaciones de esta enfermedad.

**PROCEDIMIENTO A SEGUIR**

Evaluar el índice de Adiposidad Visceral y Productos de Acumulación Lipídica en pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con los niveles de 8 isoprostano.

**GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD**

Solo el investigador y sus asociados tendrán a los datos confidenciales que identifican al sujeto en estudio por su nombre. Su Identificación no aparece en ningún informe ni publicación, resultante del presente estudio.

Viceministerio de los Servicios, Personal y Logística  
Dirección General de Salud  
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"  
Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

**Consentimiento Informado**

Título de la Investigación:

ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACION LIPIDICA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2. RELACION CON LOS NIVELES DE 8 ISOPROSTANO.

**Investigador:** Dra. Xiomara Ramírez

**Número de teléfono asociado a la Investigación:** 04143897127

**Lugar:** Consulta de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas. Venezuela.

Estas hojas de consentimiento informado pueden contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador principal para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente.

**Introducción:** usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio lea detenidamente este consentimiento. Haga todas las preguntas que usted tenga para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

**Propósito del estudio:** Evaluar el índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica en pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con los niveles de 8-isoprostano.

**Participantes del estudio:** el estudio es completamente voluntario. Usted puede participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin ser penalizado ni perder los beneficios.

Para este estudio se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de la consulta de endocrinología del mencionado centro asistencial. Así como sujetos control (sin diagnóstico de diabetes mellitus).

**Procedimientos:** Previo consentimiento informado, firmado por los sujetos participantes en el estudio se procederá a realizar historia clínica según formato preestablecido, que incluirá un interrogatorio, sobre patologías previas y concomitantes, examen físico completo con medidas antropométricas, (peso, talla, circunferencia de cintura e índice de masa corporal), toma de tensión arterial y exámenes paraclínicos de: glucemia en ayunas, perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, HDLc,LDLc) y 8-isoprostano.

**Riesgos o incomodidades:**

En este estudio los participantes podrían sentir algún nivel de ansiedad ante el resultado final del estudio. Al mismo tiempo que pueden sentir que se vulnera su privacidad dado que se realiza

exploración de historia clínica. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio solo pretenden establecer una relación entre los Índices de Adiposidad visceral, Productos de Acumulación Lipídica en diabetes mellitus tipo 2 y Stress Oxidativo con 8 isoprostano, para lo cual se hace necesaria la evaluación de la historia clínica.

**Beneficios:** debe quedar claro que usted no recibirá ningún beneficio económico para participar en este estudio. Su participación es una contribución para el desarrollo de la ciencia y el conocimiento de la relación que tiene el Índice de Adiposidad, Productos de Acumulación lipídica en Diabetes Mellitus y con los niveles de 8 isoprostano en el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2.

**Privacidad y confidencialidad:**

La información personal que usted dará a nuestros investigadores en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a usted bajo ninguna circunstancia a las entrevistas se les asignará un código de tal manera que personas diferentes al investigador no conozcan su identidad. El equipo de investigación y el personal de apoyo solo tendrán acceso a los códigos, pero no a su identidad.

Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o ser presentados en reuniones científicas, pero la identidad suya no será divulgada.

La información puede ser revisada por el comité de ética en la investigación de la institución, el cual está conformado por un grupo de personas quienes realizan la revisión independiente de la investigación según los requisitos que regule la investigación.

**Derecho a retirarse del estudio de investigación:**

Usted puede retirarse del estudio de investigación en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que usted solicite que su identificación y su información serán borradas de nuestra base de datos. Al retirar su participación usted deberá informar al investigador si desea que sus respuestas sean eliminadas, los resultados de la evaluación serán incinerados.

No firme este consentimiento a menos de que usted haya tenido la oportunidad de realizar preguntas y recibir contestaciones satisfactorias para las mismas.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## REGISTRO DE DATOS

### HISTORIA CLINICA

Nombres \_\_\_\_\_ Apellidos \_\_\_\_\_

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

Dirección \_\_\_\_\_

Telf. \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares diabetes tipo2: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Otros antecedentes familiares: \_\_\_\_\_

#### Personales:

Hábitos    Tabaquicos: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_    Dieta SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ejercicio: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_    Alcohol SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

#### Examen físico

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_    P    <    90 \_\_\_\_\_ 90-

97 \_\_\_\_\_ >97 \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

Examen Físico General \_\_\_\_\_

---

---

---

**Paraclínicos:**

Colesterol total: \_\_\_\_\_

HDL-c \_\_\_\_\_ LDL-c \_\_\_\_\_ VLDL \_\_\_\_\_ Triglicéridos \_\_\_\_\_

Glicemia basal: \_\_\_\_\_

8 isoprostano \_\_\_\_\_

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES  
METABÓLICAS  
HOSPITAL MILITAR “DR. CARLOS ARVELO”

Caracas, 16 de Marzo del 2021.

Ciudadanos

Comité de Bioética

Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Presente.-

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes, en ocasión de solicitarles la revisión del Proyecto de Investigación el cual lleva el nombre de:

ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACION LIPIDICA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2. RELACION CON LOS NIVELES DE 8 ISOPROSTANO.

Para su revisión por parte de ese digno Comité, el cual cumple con todos los requisitos establecidos.

Dándole las gracias anticipadas, me suscribo de usted, con sentimiento de estima y aprecio.

Atentamente,

Dra. Sara Brito  
Tutor del Trabajo Especial de Grado de Especialista en Endocrinología y  
Enfermedades Metabólicas

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES  
METABÓLICAS  
HOSPITAL MILITAR “DR. CARLOS ARVELO”

Caracas, 16 de Marzo del 2021.

Ciudadanos

Comité de Bioética

Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Presente.-

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes, en ocasión de solicitarles la revisión del Proyecto de Investigación el cual lleva el nombre de:

ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACION LIPIDICA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 Y SU RELACION CON LOS NIVELES DE 8 ISOPROSTANO.

Para su revisión por parte de ese digno Comité, el cual cumple con todos los requisitos establecidos.

Dándole las gracias anticipadas, me suscribo de usted, con sentimiento de estima y aprecio.

Atentamente,

Dra. Mary Lares  
Tutor del Trabajo Especial de Grado de Especialista en Endocrinología y  
Enfermedades Metabólicas

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES  
METABÓLICAS  
HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO"

Caracas, 16 de Marzo del 2021.

Ciudadanos

Comité de Bioética

Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Presente.-

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes, en ocasión de solicitarles la revisión del Proyecto de Investigación el cual lleva el nombre de:

ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACION LIPIDICA EN  
PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 Y SU RELACION CON LOS NIVELES DE 8  
ISOPROSTANO.

Para su revisión por parte de ese digno Comité, el cual cumple con todos los requisitos establecidos.

Dándole las gracias anticipadas, me suscribo de usted, con sentimiento de estima y aprecio.

Atentamente,

Xiomara Chiquínquira Ramírez Olivera

Estudiante del Trabajo Especial de Grado de Especialista en Endocrinología y  
Enfermedades Metabólicas