

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION



**Utilidad de moléculas de adhesión solubles
sE-Selectina, sVCAM-1 y de PCRus como biomarcadores
plasmáticos asociados a diferentes grados de
enfermedad coronaria y disfunción endotelial *in vitro* en
pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

**Tesis de Magíster presentada a Dirección de Postgrado de la
Universidad de Concepción, como parte de los requisitos para
optar al grado de Magíster en Bioquímica Clínica e Inmunología**

Danilo Andrés Henríquez Saldía

2011

XII. RESUMEN

La enfermedad coronaria en diabéticos se manifiesta de manera más silenciosa, no existiendo hoy en día parámetros bioquímicos clásicos que puedan determinar el riesgo real de sufrir un evento cardiovascular, debido principalmente a que los factores de riesgo clásicos, generalmente se encuentran muy alterados y no permiten una discriminación de riesgo coronario en estos pacientes. Se suma a este problema, el hecho que los primeros eventos de disfunción endotelial que preceden a la formación de las placas ateroscleróticas, no son secuenciales en los diabéticos, ya que ellos presentan múltiples lesiones y de diferente severidad, lo cuál impide establecer la severidad de la enfermedad coronaria. Se conoce hoy en día, que una serie de biomarcadores solubles clivados desde la superficie del endotelio, pueden estar dando cuenta del estado de activación e inflamación celular que esta ocurriendo en el árbol coronario, sin embargo, no se ha determinado si la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tiene una relación con los niveles de estos biomarcadores.

El objetivo principal de esta Tesis fue determinar los niveles de sE-Selectina, molécula de adhesión soluble sVCAM-1 y PCRus en pacientes con DM2 con estudio angiográfico para establecer su utilidad como biomarcadores plasmáticos del grado de severidad del compromiso coronario en Diabéticos tipo 2 y evaluar el efecto del plasma de estos pacientes en la función de células endoteliales *in vitro*.

Abordamos la estrategia metodológica, diseñando un estudio de corte, de tipo observacional y experimental, en donde se reclutaron de manera secuencial a 79 pacientes diabéticos que fueron evaluados en el Laboratorio de Hemodinamia del Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción, y que cumplieron con indicación de estudio angiográfico. A estos pacientes se les realizó la Angiografía por método estándar y conjuntamente se les tomó una muestra de sangre para la evaluación de los parámetros bioquímicos y los biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación. Además, se realizó la medición indirecta del efecto del plasma sobre la producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico utilizando sondas fluorescentes en células endoteliales de vena umbilical humanas cultivadas *in vitro*.

Los resultados de este estudio demostraron que los pacientes diabéticos de edad promedio 63 años, y en un 34% del género masculino, presentaban aumentados los factores clásicos de riesgo cardiovascular, es decir que encontramos altos porcentajes de pacientes con; sobrepeso, hipertensión, dislipidemia y mal control metabólico de la glicemia plasmática, sin existir diferencias por género. En la condición clínica referida al ingreso de la consulta médica, los diabéticos presentaron cuadros estables en su mayoría y los cuadros agudos se presentaron principalmente asociados al género femenino.

Para la evaluación de la coronariografía, se utilizó el Score de Gensini, el cuál asigna un valor sumatorio que considera la severidad y la magnitud de la enfermedad coronaria, otorgando una valoración diferencial a las placas según su ubicación en el árbol coronario y según el grado de obstrucción del lumen estimado por la visualización del cardiólogo. Este Score de Gensini dió valores de 0 hasta 252, y los análisis de cada biomarcador se relacionaron con los pacientes que se separaron en cuartiles según el valor del Score de Gensini. Los dos primeros cuartiles incluyeron pacientes con ninguna lesión y con placas no significativas, en cambio los dos cuartiles superiores agruparon a los pacientes con enfermedad significativa. El cuartil cuatro incluyó pacientes con placas obstructivas del 100%. No se observaron diferencias significativas para los biomarcadores de inflamación subclínica PCRus ni para la molécula de adhesión soluble sVCAM-1 entre los cuartiles. Sin embargo, el aumento de sE-selectina en el 1^{er} cuartil, fue estadísticamente significativo. Así mismo, de las moléculas medidas en cultivos de células endoteliales, las especies reactivas del oxígeno mostraron un marcado aumento en el 3^{er} y 4^{to} cuartil, siendo estadísticamente significativo para el caso de las mujeres que presentaron cuadros de síndromes coronarios agudos. De las correlaciones entre los biomarcadores clásicos y no clásicos con Score de Gensini, se obtuvo una correlación inversa entre sE-selectina y Score de Gensini y para ROS se obtuvo correlación positiva con sE-selectina en Q1 y Q2 y con sVCAM-1 en Q3 y Q4.

En conclusión, hemos demostrado que pacientes diabéticos no presentan niveles de biomarcadores proporcionalmente aumentados según el grado de enfermedad coronaria y por tanto, algunos pueden ser mejor indicador de etapas tempranas de daño a nivel endotelial como la sE-selectina, en cambio, para estados avanzados de enfermedad coronaria, el incremento de la producción de ROS en HUVECs puede ser un buen biomarcador de eventos agudos.