

Estimación del estado proinflamatorio en pacientes asintomáticos de diabetes tipo 2 mediante un modelo de regresión logística de cuatro factores independientes de riesgo cardiovascular

Reina-Fernández, JM

Resumen

Objetivo: Encontrar en pacientes asintomáticos de diabetes tipo 2 un modelo de regresión logística que describa la relación entre un marcador de inflamación y variables independientes de riesgo cardiovascular. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo. En el análisis se emplearon unidades internacionales para los factores, y en la prueba de la razón de verosimilitud de cada factor se exigió un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Se encontró un modelo de regresión logística que describe la relación entre PCR > 6 mg/L y cuatro variables independientes con un porcentaje de desviación explicado por el modelo del 99,64% y un valor de $p = 0,0000$ ($< 0,05$). **Conclusión:** Aplicar en clínica el modelo encontrado supone poder detectar un estado proinflamatorio, factor de riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2, en pacientes asintomáticos.

Introducción

El estado proinflamatorio, caracterizado por una respuesta inflamatoria crónica y persistente, está fuertemente asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). La inflamación crónica contribuye al comienzo de la prediabetes tipo 2 y al desarrollo de la aterosclerosis, principales causas de eventos cardiovasculares como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

Los principales biomarcadores analíticos del estado proinflamatorio que indican la presencia de inflamación en el organismo con la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, las citocinas y las proteínas de fase aguda.

- Proteína C reactiva (PCR)

Es un marcador de inflamación muy utilizado en la práctica clínica. Se eleva en respuesta a diversas condiciones inflamatorias y se mide fácilmente en sangre. Es sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores y por los adipocitos.

- Procalcitonina

Se eleva en respuesta a infecciones bacterianas, especialmente en casos graves. Su medición ayuda a diferenciar entre infecciones bacterianas y virales. No es útil para el estudio

presente al no tratarse de ningún proceso infeccioso.

- Citocinas proinflamatorias:

Estas moléculas, como la IL-6 y el TNF- α , son liberadas por las células inflamatorias y juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. Su medición en sangre puede ser útil para evaluar la gravedad de la inflamación. Son pruebas que no se suelen emplear en la práctica clínica habitual y no se llegaron a realizar en los pacientes de la base de datos de donde surge esta investigación.

- Proteínas de fase aguda

Son proteínas que aumentan o disminuyen su concentración plasmática al menos un 25% durante los procesos inflamatorios o infecciosos. Tienen origen hepático y diversas funciones, incluyendo la regulación de mediadores inflamatorios, la opsonización de organismos extraños y la inhibición de proteasas.

Entre ellas se pueden citar la Proteína amiloide A sérica (SAA), la alfa-1-glicoproteína ácida, la propia PCR y el fibrinógeno. Al no ser el estado proinflamatorio uno de los objetivos del estudio que permitió la obtención de la base de datos donde se hace esta investigación, no se dispone de resultados más que de la PCR.

- FLI ¿otro marcador inflamatorio?

El índice grasa hepático proviene de un algoritmo basado en el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, los niveles de triglicéridos y gamma-glutamyl transpeptidasa, y se utiliza ampliamente en estudios clínicos y epidemiológicos como herramienta de cribado para distinguir entre sujetos sanos y sujetos con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA). Según Cortés-Rubio et al., este índice no predice de forma adecuada qué pacientes con diabetes y/o obesidad tendrían esteatosis asociada [1].

A pesar de este estudio, Kaneva y Bojko [2], en una revisión sistemática de la literatura sobre el FLI revelaron que este índice tiene una relación más amplia con parámetros bioquímicos y fisiológicos. Se asocia con parámetros clave del metabolismo de lípidos, proteínas y glúcidos, hormonas, vitaminas y marcadores de inflamación o estrés oxidativo. El FLI puede ser un predictor o factor de riesgo para diversas enfermedades metabólicas y no metabólicas, así como para la mortalidad. También se utiliza como indicador para determinar los efectos de las intervenciones de prevención, medicamentos y sustancias tóxicas en humanos. Aunque en la mayoría de los casos no se han dilucidado por completo los mecanismos exactos que subyacen a estas asociaciones, se suele asumir que están mediadas por la resistencia a la insulina, la inflamación y el estrés oxidativo. Por lo tanto, el FLI puede ser un marcador prometedor de la salud metabólica debido a sus múltiples asociaciones con parámetros de procesos fisiológicos y patológicos.

- **Albúmina**

Puede considerarse un marcador inflamatorio, especialmente cuando se utiliza en conjunto con otros biomarcadores como la PCR. Los niveles bajos de albúmina sérica pueden indicar inflamación aguda o crónica.

- **Fosfatasa alcalina (ALP)**

Enzima que se encuentra especialmente en el hígado y los huesos. En algunos casos, los niveles elevados de ALP en la sangre pueden estar relacionados con inflamación, tanto en el contexto de enfermedades hepáticas como en otras condiciones inflamatorias del organismo relacionadas con la aterosclerosis, el síndrome metabólico y la enfermedad cardíaca.

- **Homocisteína (Hcy)**

Aminoácido del que existe mucha controversia sobre si su protagonismo en el organismo tiene alguna función benefactora o si la tiene tóxica, pues está considerado un factor independiente de inflamación y de riesgo cardiovascular (RCV). El primer trabajo sobre la relación de Hcy con enfermedad cardiovascular fue debido a

McCully [3] al observar un aumento de eventos tromboembólicos, incluidos el infarto del miocardio y el ictus, en pacientes con homocistinuria, en los que años antes se había descrito un déficit hereditario de cistationina β sintetasa. Actualmente se sabe que existe hiperhomocisteinemia no debida a alteración genética en mucho mayor porcentaje que la de origen genético y se sigue considerando un factor de RCV independiente, encontrándose valores elevados en más del 20% de los pacientes con enfermedad aterosclerótica, incluida la vasculopatía periférica y la enfermedad vascular pulmonar [4].

Ya en 2004, en un trabajo personal se pudo demostrar que Hcy se relacionó con estados de diabetes estimados con hemoglobina glicada A1c (A1C) 5,8-6,9%, sugiriendo un papel decisivo en la inflamación que se relaciona con la diabetes tipo 2 [5] (figura 1).

Esta investigación se realizó en enero de 2004, cuando todavía no se había fijado la cifra de hemoglobina glicada (A1C) para sujetos sanos, prediabéticos y diabéticos, ya que ello ocurrió en el año 2010, aunque en 2004 sí se modificó por la American Diabetes Association (ADA) el intervalo biológico de referencia para la glucosa. No obstante, si se pudo plantear que, trabajando con la base de datos que se tenía disponible, la A1C que iniciaba la prediabetes era 5,7% como así quedo posteriormente fijada en 2010 por la ADA.

En ese trabajo se buscó qué porcentaje de Hcy >10 mcmol/L, considerado ya de RCV, aparecía en comparación con el de prediabetes como glucosa basal= 110 mg/dL y como glucosa basal= 100 mg/dL (nuevo protocolo), con diferentes intervalos de A1C e, incluso, con el intervalo de prediabetes establecido en el Test de tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG)= 140-199 mg/dL (figura 1). Se obtuvo que pacientes con Hcy >10 mcmol/L aparecían en un porcentaje muy superior al de glucosa basal= 100 mg/dL marcando, quizás, un proceso inflamatorio precozmente teniendo en cuenta que los pacientes de la base de datos fueron cribados como asintomáticos de DM2.

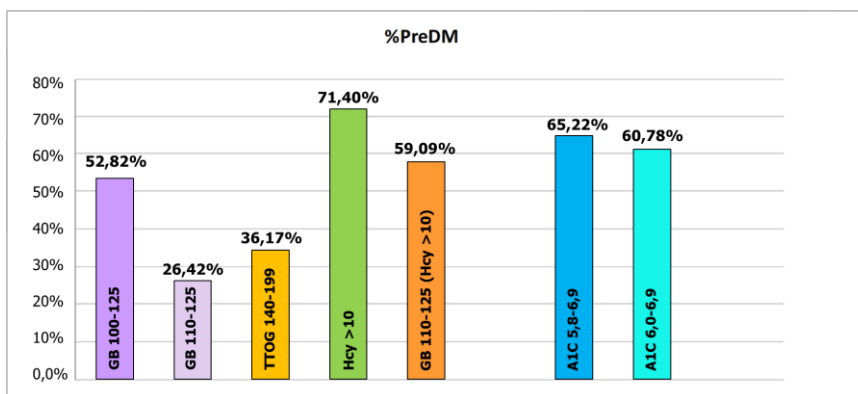


Figura 1. Comparación en la base datos existente de los resultados encontrados, en porcentaje, de glucosa basal= 100-125 y 110-125 mg/dL, TTOG, glucosa basal= 110 mg/dL en pacientes con Hcy >10 mcmol/ L y A1C= 5,8-6,9% y 6,0-6,9%.

En 2010, al quedar fijada la A1C de prediabetes entre 5,4-5,7%, se retomó la base datos y se repitió el procedimiento de enero de 2004 encontrando los resultados que se muestran en la figura 2, en la que puede constatar que seleccionando el grupo de estudio como pacientes con A1C= 5,7-6,4%, el porcentaje de

Hcy >10 mcmol/ L, glucosa basal= 100-125 mg/dL y A1C= 5,7-6,4% presentan prácticamente el mismo resultado (52,2%, 50,9% y 48%), deduciéndose que Hcy tiene una relación, quizás una función, en el proceso inflamatorio que rodea la aparición de prediabetes y en el RCV.

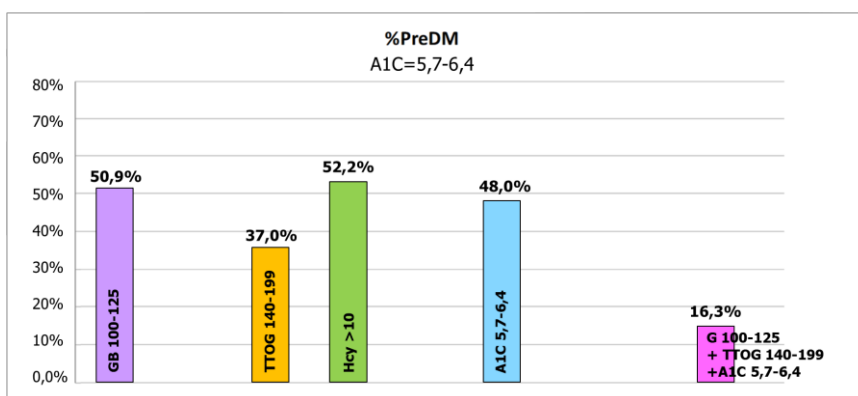


Figura 2. Comparación en pacientes con A1C= 5,7-6,4% de los porcentajes de glucosa basal= 100-125 mg/dL, TTOG= 140-199 mg/dL, Hcy>10 mcmol/L, A1C= 5,7-6,4% y el porcentaje obtenido cuando se selecciona prediabetes con las tres pruebas a la vez: glucosa= 100-125 mg/dL, TTOG= 140-199 mg/dL y a1c=5,7-6,4%

Es notable reseñar que, viendo el gráfico de la figura 2 intentar valorar la prediabetes en pacientes con glucosa= 100-125 mg/dL más TTOG= 140-199 mg/dL y más A1C=5,7-6,4% no tiene ningún sentido.

Materiales, Sujetos y Métodos

Se ha utilizado una base datos personal de pacientes españoles adscritos a un cupo médico de un servicio de atención primaria, asintomáticos de DM2 y seleccionados mediante el cribado selectivo de DM recomendado por la American Diabetes Association [6], cuyas características se describen las tablas 1 y tabla 2.

Se ha trabajado para identificar un modelo de regresión logística que prediga en dichos pacientes la probabilidad de presentar una A1C diagnóstica de preDM (A1C= 5,7-6,4%), utilizando el programa estadístico Statgraphics Centurion XVI®.

Identificación de factores independientes para el modelo

Se han seleccionado los resultados de A1C, ALP, FLI y la relación ALB/Hcy como factores independientes de la variable dependiente PCR >6 mg/L como marcador del estado proinflamatorio.

BASE DE DATOS DR. JUAN M. REINA

Pacientes:
De atención primaria adscritos al Centro Salud Trinidad-"Jesús Cautivo". Málaga (ESP), cupo del Dr. Luque Martín.

Criterios de inclusión:

- Criterios de cribado de DM de la American Diabetes Association.

Cribado selectivo:

- Pacientes de la base datos del centro con resultados de análisis de sangre que presenten Glucemia <126 mg/dL y A1C <7,0%

Selección de pacientes:

- Llamada telefónica personal y obtención de consentimiento.
- Ficha multiparamétrica con datos personales y sociales necesarios datos antropométricos y 2º análisis completo:
 - Hemograma completo+Coagulación.
 - Bioquímica completa+Hcy+TSH.
 - POTG con 50 g de glucosa.

Total de pacientes iniciales: 104

- Salen de la base de datos durante los preparativos 51 personas:
 - 6H y 8M por presentar diagnóstico de DM.
 - 1M por fallecimiento.
 - 1H por IAM.
 - 2M por encontrarse impedidas.
 - 8H y 20M por no tolerar la carga de glucosa.
 - 1H y 4M por no obtenerse resultados de Hcy o de A1C.

Total de pacientes finalmente incluidos: 53

- M=35 (66,04%)
- H=18 (33,93%)

Tabla 1. Caracteres generales de la base de datos utilizada en el estudio

BASE DE DATOS DR. JUAN M. REINA					
n= 53					
VARIABLES	I.B.R.	RESULTADOS	VARIABLES	I.B.R.	RESULTADOS
Sexo (%)	-	H= 34 M=66	HDL-C	>50	67 ± 39
Edad	-	61 ± 28	LDL-C	<100	127 ± 117
Peso	-	87 ± 43	VLDL-C	<30	72 ± 65
Talla	-	1,63 ± 0,22	Ind T.G	<8,75	5,1 ± 1,1
Cint	H= 94 M= 80	109,5 ± 30,5	AIP	<0,11	0,44 ± 0,72
IMC	<23	29,7 ± 12,7	ApoA1	94 - 178	161 ± 63
PAS	<120	160 ± 50	ApoB	63-133	139 ± 52
PAD	<80	93 ± 33	BT	<1,0	1,4 ± 1,1
HTIES	H=4,5-5,5 M= 4,0-5,0	4,8 ± 1,0	AST	<33	26 ± 24
HB	H= 14-17 M=12-15	13,6 ± 3,3	ALT	<36	32 ± 26
HTO	H= 41-50 M= 35-50	41,5 ± 9,5	GGT	<40	57 ± 51
VCM	80,0 - 100,0	86,9 ± 11,2	FLI	<30	50,8 ± 49,1
HCM	27,0 - 32,0	29,6 ± 4,5	ALP	40 - 147	85 ± 57
CHCM	32,0 - 37,0	31,9 ± 3,6	CR	<1,0	1,5 ± 1,1
PLT	150 - 400	262 ± 121	TFGs	90 - 120	169 ± 153
VPM	9,0 - 13,0	8,6 ± 1,8	AU	5,4 - 7,0	4,9 ± 2,5
LEUC	4,0 - 11,0	9,0 ± 5,8	PT	6 - 8,3	7,1 ± 0,8
NEUT	40 - 60	58,5 ± 16,5	ALB	3,4 - 5,4	4,2 ± 0,6
LINFO	15 - 45	32,5 ± 16,5	Glob A1	0,1 - 0,3	0,5 ± 0,2
MONO	2 - 8	4,5 ± 3,5	Glob A2	0,6 - 1,0	0,9 ± 0,3
%PTRB	70 - 120	72 ± 51	Glob B	0,7 - 1,2	0,8 ± 0,3
TPTA	25 - 35	39,7 ± 15,5	Glob G	0,7 - 1,6	1,1 ± 0,6
G	60 - 100	192 ± 118	Na	135 - 145	144 ± 7
Gpm	<114	179 ± 108	K	3,5 - 5,0	4,6 ± 1,0
A1C	5,4 - 5,7	7,9 ± 3,8	Ca	8,5 - 10,0	9,4 ± 1,1
INS	5 - 25	121 ± 120	P	2,5 - 4,5	3,3 ± 0,9
PpC	0,3 - 3,3	7,6 ± 7,3	Fe	50 - 150	104 ± 77
RI HOMA	<1,96	26,2 ± 25,9	FERRT	<200	211 ± 206
RI HOMA BETA	85 - 115	1,52 ± 1,51	TSH	0,5 - 5,0	4,4 ± 3,8
QUICKI	≥0,33	0,36 ± 0,13	AcFOL	2,7 - 17,0	21,3 ± 18,8
ISI	>5,8	8,3 ± 5,8	B12	160 - 950	2780 ± 2656
TTOG	<140	224 ± 151	Hcy	<10	23,1 ± 19,0
C	<200	234 ± 100	ChE	8000 - 18000	13646 ± 5110
T	<150	362 ± 324	PCR	<6	14,8 ± 12,8

Tabla 2. Resultados de las variables de la base de datos utilizada en el estudio

Resultados

Regresión Logística - PCR >6

Variable dependiente: PCR >6

Factores: A1C, ALP, FLI y ALB/Hcy

Modelo Estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud)

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
CONSTANTE	-953,043	209,392	
A1C	50,2078	16,7818	6,38249E21
ALP	1,11702	0,346474	3,05574
FLI	4,61567	0,953718	101,056
ALB/ Hcy	293,674	84,3693	3,47399E127

Análisis de Desviación

Fuente	Desviación	Gl	Valor-P
Modelo	37,7109	4	0,0000
Residuo	0,136253	37	1,0000
Total (corr.)	37,8471	41	

Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
A1C	11,7976	1	0,0006
ALP	16,312	1	0,0001
FLI	16,291	1	0,0001
ALB/Hcy	9,17727	1	0,0024

Porcentaje de desviación explicado por el modelo = 99,64%

Informe del Asesor Estadístico de Statgraphics

La salida muestra los resultados de ajustar un modelo de regresión logística para describir la relación entre PCR >6 y 4 variables independientes.

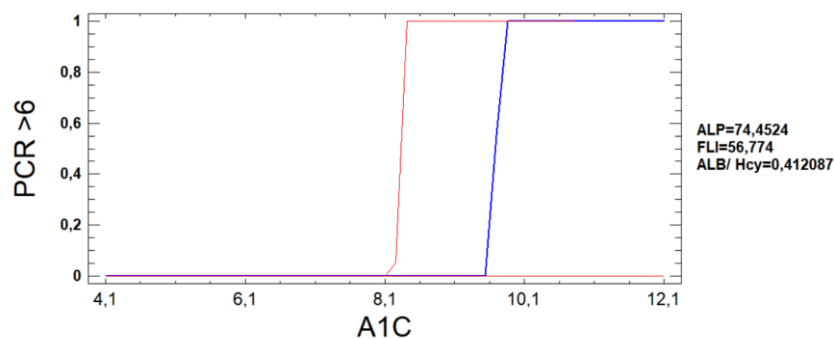
La ecuación del modelo ajustado es $PCR >6 = \exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$

en donde

$$\eta = -953,871 + 50,2502 \cdot A1C + 1,11746 \cdot ALP + 4,62043 \cdot FLI + 293,933 \cdot ALB/Hcy$$

Gráfica del Modelo Ajustado

con intervalos de confianza del 95,0%



Conclusiones

Se ha encontrado un modelo de regresión logística que relaciona la variable dependiente PCR >6 con cuatro variables independientes de riesgo cardiovascular: A1C, ALP, FLI y la

relación ALB/Hcy con una $p = 0,0000 (<0,05)$ y una desviación explicada por el modelo del 99,64%.

Bibliografía

1. Cortes-Rubio, José Alfonso et al. Validación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus

para su utilización en Atención Primaria. Estudio FLIAP Rev Clin Med Fam [online]. 2023, vol.16, n.4, pp.325-329. <https://dx.doi.org/10.55783/rcmf.160404>.

2. Kaneva, A. M., & Bojko, E. R. (2024). Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis. *Journal of physiology and biochemistry*, 80(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s13105-023-00991-z>.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
4. Guillermo Murillo-Godínez. Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular. *Med Int Méx* 2022; 38 (4): 903-913. <https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.6779>.
5. Reina JM, Luque-Martín JS, Luque-Ferreras A, Reina M and Ferreras-Duarte MJ. Early Prediabetes Diagnosis in Asymptomatic Patients before and after of the “Clinical Practice Recommendations 2004” of the American Diabetes Association. *Diabetes* Jun 2004; Vol 53(6)S1:A528. ISBN 0012-1797.
6. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2025. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S14–S26. <https://doi.org/10.2337/dc25-S001>.