



ORIGINAL

Marcadores aterogénicos y de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2



María Aurora Maravilla Domínguez^a, María de Lourdes Zermeño González^{b,c},
Elias Roberto Zavaleta Muñiz^d, Verónica Adriana Montes Varela^e,
Cesar Antonio Irecta Nájera^f, Nicté Selene Fajardo Robledo^g
y Soraya Amalí Zavaleta Muñiz^{a,*}

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango, México

^b Unidad Médica Especializada en Enfermedades Crónicas, Lerdo, Durango, México

^c Hospital General de Zona # 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Gómez Palacio, Durango, México

^d Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México

^e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Gómez Palacio, Durango, México

^f El Colegio de la Frontera Sur, Unidad Villahermosa Tabasco, Departamento de Salud, Villa Hermosa, Tabasco, México

^g Laboratorio de Investigación y Desarrollo Farmacéutico, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 20 de enero de 2021; aceptado el 15 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 3 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Índice aterogénico;
Marcadores de inflamación;
Citocinas;
Índice neutrófilos/linfocitos

Resumen La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad caracterizada por un estado inflamatorio crónico en la que algunos marcadores como las concentraciones de lípidos se han encontrado frecuentemente alterados. Se han descrito otros marcadores de inflamación alterados como las interleucinas 6, 8 y el factor de necrosis tumoral, sin embargo, existe poca información acerca del comportamiento del índice neutrófilo/linfocito (INL), la relación plaquetas/linfocitos (RPL) y el índice monocitos/linfocitos (IML), los coeficientes lipídicos y el índice aterogénico en pacientes con DMT2.

Objetivo: Describir los parámetros aterogénicos y de inflamación en un grupo de pacientes con DMT2.

Materiales y métodos: Se incluyeron y analizaron los antecedentes clínicos (antecedentes de la enfermedad, comorbilidad, tabaquismo y otras variables relevantes), así como parámetros hematológicos, bioquímicos y antropométricos de 42 pacientes, y se calcularon y evaluaron los coeficientes aterogénicos e índices de inflamación.

Resultados: Se encontraron concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8, factor de necrosis tumoral- α y elevado INL. El 88% de los pacientes fueron clasificados como de alto riesgo de acuerdo con el índice aterogénico. Los pacientes exfumadores exhibieron niveles menores de IL-8 y niveles más altos de INL comparados con los que nunca han fumado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zams2109@yahoo.com.mx (S.A. Zavaleta Muñiz).

Conclusión: La evaluación de marcadores aterogénicos y de inflamación tales como el índice aterogénico, IL-8 y la INL permiten identificar a un subgrupo de pacientes con un alto riesgo de complicaciones graves y mortalidad.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Atherogenic index;
Inflammation
markers;
Cytokines;
Neutrophil-
lymphocyte
ratio

Inflammation and atherogenic markers in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract Type two diabetes mellitus (T2DM) is characterized by a chronic inflammation status. Altered markers such as lipid concentrations are usually found in this disease. Elevated inflammation markers have been described such as cytokines (interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha, and IL-8). However, there is a lack of information about the behaviour of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), lipid coefficients, and atherogenic index in T2DM.

Objective: To describe the atherogenic and inflammation parameters in a group of patients with T2DM.

Materials and methods: 42 patients with T2DM were included, all patients were surveyed on clinic history (disease history, comorbidity, smoking, and other relevant variables), measurements of haematological, biochemical, and anthropometric parameters were taken and atherogenic coefficients and inflammation ratios were calculated.

Results: Inflammation markers such as interleukin 6 and 8, necrosis tumour factor, and NLR were elevated. Of the patients, 88% were classified as high risk according to the atherogenic index. Former smokers had lower levels of IL-8 and higher NLR than non-smokers.

Conclusion: The atherogenic and inflammation markers such as atherogenic index, IL-8, and NLR make it possible to identify a subgroup of patients that are at risk of severe complications and mortality.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por ser un estado de inflamación crónica donde la activación celular inmune y las citocinas proinflamatorias juegan un papel en el desarrollo, progresión y patogénesis de sus complicaciones¹. Los antecedentes hereditarios, la edad y la obesidad identifican a aquellos individuos de alto riesgo². La obesidad y la DMT2 se consideran estados de inflamación crónica y recientemente, algunos marcadores como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y otros como la interleucina 8 (IL-8) son considerados marcadores de inflamación de esas condiciones. La IL-8 ha sido asociada con DMT2. Pacientes con DMT2 y obesidad exhiben niveles más altos de IL-8 comparados con sujetos no diabéticos³⁻⁷. La IL-8 es producida por fagocitos y células mesenquimales expuestas a estímulos inflamatorios (IL-1 o FNT- α) que activa a neutrófilos e induce quimiotaxis, exocitosis y estallido respiratorio. Últimamente se ha reportado que la nicotina es capaz de inducir la secreción de IL-8⁸. Diversos parámetros hematológicos están afectados en sujetos que fuman y el papel del tabaquismo en la etiopatogenia de la diabetes y la enfermedad cardiovascular ha sido destacado. Sin embargo, desde 1992 existe evidencia de que al dejar de fumar esas alteraciones alcanzan valores similares a los observados en no fumadores⁹.

Recientemente se mostró que los niveles de expresión de 119 genes exhibieron cambios en las 8 semanas siguientes al abandono del hábito de fumar, incluida la expresión de ciertos genes asociados a citocinas, y que esos cambios ocurrieron en las primeras 4 semanas después de dejar de fumar¹⁰. Dejar de fumar reduce el riesgo de diversas enfermedades crónicas y se asocia a un incremento en la expectativa de vida. El tabaquismo se asocia a la pérdida de una década de vida y dejar de fumar reduce esa pérdida en hasta un 90%. Los fumadores que abandonan el hábito entre los 45 y 54 años de edad, y aquellos que lo abandonan entre los 55 y 64 años de edad, recuperan entre 6 y 4 años de vida, respectivamente¹¹.

La disminución del tabaquismo se ha asociado también a la disminución en las concentraciones de leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y fibrinógeno, así como a un incremento significativo en ambos: los niveles de HDL y del coeficiente HDL/LDL¹².

Los leucocitos son importantes predictores de diversas enfermedades y algunos de sus subtipos, como el recuento total de monocitos y linfocitos, son también predictores a largo plazo de mortalidad en diversas enfermedades³.

Marcadores como el índice neutrófilos/linfocitos (INL) y la relación plaquetas/linfocitos (RPL) son indicadores de inflamación subclínica y algunos estudios han reportado índices elevados en pacientes con DMT2¹³. El índice

linfocitos/monocitos (ILM) se ha propuesto como un marcador de disfunción endotelial y de inflamación en distintas poblaciones de estudio, y se le ha dado un valor pronóstico³.

Otro marcador, el índice aterogénico, ha sido asociado a elevadas concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con síndrome coronario agudo y probablemente pudiera estar relacionado con otros como INL, ILM, y RPL¹⁴. Se ha demostrado la asociación del índice aterogénico con aterosclerosis en población general¹⁵, y en conjunto con los parámetros hematológicos e inmunológicos pudieran ser marcadores de riesgo y predicción de complicaciones importantes en pacientes con DMT2 obesos.

Objetivo

Describir los parámetros aterogénicos y de inflamación en un grupo de pacientes con DMT2.

Diseño

Los datos fueron analizados con un diseño de encuesta.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 42 pacientes con diagnóstico de DMT2. El estudio se realizó en una clínica multidisciplinaria para el manejo de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en la ciudad de Lerdo, Durango, México, una pequeña región semiurbana de aproximadamente 80.000 habitantes. La clínica cuenta con 100 pacientes con enfermedades crónicas degenerativas, de los cuales el 59% tienen diabetes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: cursar con diagnóstico de DMT2, contar con una referencia para ser tratado en la clínica, cursar sin proceso de inflamación aguda, infeccioso o de enfermedad autoinmune, que hayan aceptado participar en el estudio y firmado la carta de consentimiento informado. Fueron excluidos los pacientes que no acudieron a la cita de los estudios de laboratorio.

A todos los participantes se les interrogó acerca de las siguientes variables: antecedentes hereditarios, edad, sexo, tabaquismo y otras comorbilidades. Se midió y calculó el índice de masa corporal (IMC, kg/m²), y la circunferencia de la cintura y cadera (cm) fueron medidas con una cinta de fibra óptica flexible mientras los sujetos vestían ropa ligera. La circunferencia de la cintura se midió a nivel de la mínima circunferencia entre la cresta iliaca y la caja torácica. La circunferencia de la cadera se midió a nivel de la máxima protuberancia de la cresta iliaca y se calculó el índice cintura/cadera. El hábito tabáquico fue clasificado como «nunca» si los sujetos declararon que nunca habían fumado y «exfumadores» si los sujetos declararon que ellos habían dejado de fumar al menos 2 semanas antes de ser enrolados en el estudio. Los exfumadores fueron clasificados a su vez en fumadores leves (los que fumaban ≤ 10 cigarros por día) y fumadores moderados/intensos (los que fumaban > 10 cigarros por día) de acuerdo con la clasificación reportada por Pulvers et al.¹⁶. Ningún sujeto declaró fumar al momento del estudio.

Todos los pacientes fueron citados a la clínica por la mañana, en ayuno, y se obtuvo una muestra de sangre para

cuenta sanguínea completa (recuento de neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas), de parámetros bioquímicos (perfil de lípidos) y de parámetros inmunológicos (concentraciones de IL-6, IL-8 y FNT- α).

Se calculó el índice aterogénico (LogTG/HDL), y diversos coeficientes tales como índice de lipoproteínas de baja densidad/lipoproteínas de alta densidad (LDL/HDL), colesterol total/lipoproteínas de alta densidad (TC/HDL), triglicéridos/lipoproteínas de alta densidad (TG/HDL). De acuerdo con estudios previos el índice aterogénico fue clasificado como de bajo riesgo si el puntaje fue $< 0,11$, de riesgo medio $0,11-0,21$ y de alto riesgo $> 0,21$ ^{17,18}.

Para medir las citocinas se utilizó el método de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) y se usaron reactivos comerciales siguiendo las instrucciones del fabricante (Abcam). Los ensayos fueron hechos por duplicado en placas de 96-pozos, y los resultados se expresaron en picogramos por decilitro. El rango de detección proporcionado para IL-6, IL-8 y FNT- α fue de 1,56 a 50 pg/mL, 31,25 a 1.000 pg/ml y 25 a 800 pg/mL, respectivamente; la dosis mínima detectable (DMD) fue menor de 0,81, 0,29 y 8 pg/mL, respectivamente.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan en media aritmética y desviación estándar (DE) y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. La comparación entre las variables inmunológicas y los parámetros aterogénicos entre los grupos se realizó mediante la prueba t-Student o U de Mann-Whitney según su distribución. El nivel de significación estadística se estableció cuando $p < 0,05$. Para analizar los datos se usó el paquete estadístico SPSS 23.0.

Ética

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Gómez Palacio, Durango, y por el Comité de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Fue realizado bajo las normas y principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes del estudio antes de su inclusión.

Resultados

De 59 pacientes con DMT2, se excluyeron 17 por no haber acudido a su cita para los estudios de laboratorio. De los 42 pacientes incluidos, 27 (64,3%) fueron mujeres. La edad promedio del grupo fue de $55,48 \pm 11,05$ años. El 52,3% de los pacientes eran residentes de áreas rurales; 26 (61,9%) exhibieron al menos una comorbilidad; el 52,4% de los pacientes cursaban con hipertensión y el 35,7% con dislipidemia.

El 42,9% de los pacientes mostraron sobrepeso, el 19% obesidad grado I y el 7,1% obesidad grado II. El 83,3% de la población presentó un incremento del índice cintura/cadera (mayor de 0,85 y 0,94 para mujeres y hombres, respectivamente). El 42,9% de los sujetos eran exfumadores (11 hombres y 7 mujeres) y el promedio de consumo diario

Tabla 1 Parámetros antropométricos y hematológicos de los pacientes

Parámetros antropométricos	n = 42	Parámetros hematológicos	n = 42
Peso (kg)	71,98 ± 16,97	Leucocitos (u/μL)	7,67 ± 1,61
Altura (m)	1,61 ± 0,10	Hemoglobina (g/dL)	13,79 ± 1,84
IMC (kg/m ²)	27,48 ± 5,42	Plaquetas (u/μL)	271,67 ± 79,82
Circunferencia cintura (cm)	98,90 ± 9,53	INL	2,50 ± 1,52
Circunferencia cadera (cm)	104,32 ± 12,54	ILM	5,74 ± 2,21
Índice cintura-cadera	0,95 ± 0,80	RPL	10,80 ± 9,15

Todos los datos están expresados en medias y desviación estándar.

IMC: índice de masa corporal; IML: índice monocitos/linfocitos; INL: índice neutrófilos/linfocitos; RPL: relación plaquetas/linfocitos.

Tabla 2 Características bioquímicas y aterogénicas de los pacientes

Perfil bioquímico	n = 42	Perfil bioquímico	n = 42
Glucosa (mg/dL)	177,57 ± 67,09	HDL (mg/dL)	50,86 ± 17,50
Urea (mg/dL)	35,68 ± 15,52	LDL (mg/dL)	99,52 ± 33,34
Creatinina (mg/dL)	0,96 ± 0,43	VLDL (mg/dL)	50,98 ± 32,96
Hemoglobina glucosilada (%)	9,35 ± 2,68	Coefficiente LDL/HDL	2,09 ± 0,81
Colesterol (mg/dL)	201,83 ± 40,77	Coefficiente TC/HDL	4,24 ± 1,21
Triglicéridos (mg/dL)	256,29 ± 167,42	LogTG/HDL	0,64 ± 0,31

Todos los datos son expresados con media aritmética y desviación estándar.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LogTG/HDL: índice aterogénico; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

de cigarros por paciente fue de 8,6 por día; 14 (77,8%) de los pacientes eran fumadores leves y 4 (22,2%) eran fumadores moderados/intensos. Los datos antropométricos y hematológicos de los sujetos se muestran en la [tabla 1](#).

Los niveles séricos de IL-8 fueron de 63,88 ± 32,36 pg/mL, 13,07 ± 9,61 pg/mL para IL-6, y para FNT-α 745,11 ± 864,60 pg/mL. Los datos bioquímicos y los coeficientes para riesgo aterogénico del total de los pacientes se describen en la [tabla 2](#).

Ocho (19%) del total de pacientes con dislipidemia estaban tomando tratamiento hipolipemiente. El riesgo aterogénico calculado fue alto y el coeficiente TC/HDL fue de riesgo medio en la mayor parte de los pacientes; los datos se describen en la [tabla 3](#).

Hicimos una comparación de los parámetros de los marcadores inflamatorios y aterogénicos por categorías de IMC, índice cintura-cadera y sexo sin encontrar diferencias estadísticas; sin embargo, en la comparación en función del tabaquismo, encontramos diferencias significativas en el recuento total de plaquetas, porcentaje de linfocitos, niveles de HDL, INL e IL-8 ([tabla 4](#)).

Posteriormente clasificamos a los sujetos en dos grupos a partir de la mediana de la circunferencia de la cintura y comparamos todos los parámetros entre los grupos por arriba y por debajo de la mediana y encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de IL-8 (65,65 vs. 53,42 pg/dL, p=0,01), índice colesterol/HDL (3,98 vs. 4,74, p=0,049) y una tendencia hacia la significación estadística en el recuento total de leucocitos (7,71 vs. 7,38, p=0,056) y en la RPL (9,21 vs. 8,74, p=0,07).

Las mismas comparaciones por arriba y por debajo de la mediana fueron hechas después en el grupo de sujetos no fumadores y encontramos diferencias en los valores de trigli-

céridos, HDL, VLDL, e índice aterogénico ([tabla 5](#)), mientras que en el grupo de exfumadores no encontramos diferencias estadísticas significativas.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el 69% de los pacientes incluidos cursan con sobrepeso o algún grado de obesidad, el 42,9% de los pacientes son exfumadores y el 73,8% contaba con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus. Pocos pacientes tenían controlada la enfermedad; el promedio de HbA1c fue del 9,35%, lo que significa que esta población tiene un pobre control de la enfermedad, y esto podría estar relacionado con la remodelación del tejido adiposo debida a la inflamación y a la resistencia a la insulina. La literatura reporta que la falta de control de la enfermedad permite la activación general del sistema inmune innato^{19,20}.

La respuesta inmune, la predisposición genética, y el medio ambiente obesogénico se relacionan con un incremento en el peso corporal, lo que genera disfunción del tejido adiposo, infiltración de macrófagos y aumento en la secreción de citocinas como IL-6 y FNT-α²¹.

Nosotros encontramos en todos los pacientes altas concentraciones de IL-6, IL-8 y FNT-α comparadas con aquellas reportadas por otros autores en sujetos sanos y pacientes con DMT2^{7,22-24}. Diferentes autores han mostrado que el pobre control de la glucosa y la hiperglucemia resultante induce la glucosilación de moléculas como proteínas y lípidos. La unión de esas moléculas glucosiladas a sus receptores en las células del sistema inmune innato, particularmente a

Tabla 3 Riesgo aterogénico en pacientes con DMT2

	Riesgo bajo n (%)	Riesgo medio n (%)	Riesgo alto n (%)
Coefficiente LDL/HDL	38 (90,5)	2 (4,8)	2 (4,8)
Coefficiente TC/HDL	17 (40,5)	25 (59,5)	-
LogTG/HDL	3 (7,1)	2 (4,8)	37 (88,1)

n = 42 sujetos. Todos los datos son expresados en frecuencias y porcentajes.

LogTG/HDL: índice aterogénico.

Tabla 4 Parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunológicos de los pacientes exfumadores y no fumadores

Parámetros	No fumadores n = 24 Medianas (rangos)	Exfumadores n = 18 Medianas (rangos)	p
Plaquetas, u/dL	303,11 (271,69-457,62)	270,35 (189-271,25)	0,05
Linfocitos, %	32,53 (29,88-44,39)	29,55 (20,60-30,68)	0,05
HDL, mg/dL	55,67 (50-85,66)	45,50 (38,25-50,00)	0,04
IL-8, pg/dL	72,08 (63,96-84,15)	54,10 (37,28-62,42)	0,01
INL	1,97 (1,60-2,56)	2,56 (1,90-3,35)	0,04

Se utilizó la prueba U Mann-Whitney para el análisis. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Tabla 5 Características bioquímicas y aterogénicas de pacientes diabéticos no fumadores según la circunferencia de cintura

Perfil bioquímico	No fumadores n = 24	No fumadores con CC baja n = 16	No fumadores con CC alta n = 8	p
Triglicéridos (mg/dL)	228 (154,3-342)	179 (140,5-294,8)	317 (236,8-652,8)	0,043
VLDL (mg/dL)	48,50 (33-68,75)	37,50 (28,5-58,5)	63,50 (47,5-130,5)	0,049
LogTG/HDL	0,67 (0,41-0,92)	0,50 (0,35-0,79)	0,94 (0,66-1,16)	0,040
Colesterol/HDL	4,06 (3,15-4,75)	3,69 (3,06-4,31)	4,88 (4,12-6,05)	0,029

Los datos se expresan en medianas y rangos. Se usó la prueba de U Mann-Whitney para la comparación y se consideró como diferencia estadística un valor de $p \leq 0,05$.

los monocitos/macrófagos y neutrófilos, se asocia a alteración en la función de esas células²⁵.

Los niveles elevados crónicamente de marcadores inflamatorios específicos como IL-6 y FNT- α parecen estar involucrados en los desórdenes metabólicos²⁶. Su sobreproducción induce la síntesis hepática de proteína C reactiva y promueve el inicio de complicaciones cardiovasculares, alteran la sensibilidad de la insulina al modificar diferentes pasos en la vía de señalización de la insulina, perpetuando la resistencia a la misma^{27,28}.

Realizamos comparaciones de los diferentes marcadores de inflamación y aterogénicos entre las categorías de IMC y del índice cintura-cadera sin encontrar diferencias, pero cuando las comparaciones se realizaron por el hábito tabáquico, encontramos niveles mayores de IL-8 en los sujetos no fumadores comparados con los exfumadores, un resultado interesante debido a que se ha reportado previamente que la nicotina induce la secreción de IL-8 en pacientes fumadores⁸. Debido a esto, nosotros creemos, con base en

los hallazgos anteriores, que los niveles de IL-8 elevados durante el consumo de tabaco podrían haber regresado a niveles basales en cuanto el hábito tabáquico cesó, y que un sesgo de exposición favoreció un cambio alterno en el estilo de vida que puede estar asociado a nuestros hallazgos.

Los estudios relacionados con la reversión del daño por tabaquismo al dejar de fumar muestran una disminución de los niveles de colesterol total, LDL y fibrinógeno. También se ha demostrado una relación entre el recuento total de leucocitos y la incidencia de enfermedad coronaria y accidente vascular. De la misma manera, el cese del tabaquismo se ha asociado con mejoría en los factores de riesgo cardiovascular establecidos, incluidos los valores de hemoglobina, fibrinógeno, eritrocitos y leucocitos. El efecto dosis-respuesta del tabaquismo sobre los parámetros hematológicos confirma el principio de que la reducción de la exposición tiene efectos beneficiosos a nivel individual y en la salud pública¹⁰⁻¹².

El INL presentó un valor elevado confirmando la inflamación subclínica en nuestros pacientes, pero cuando las

comparaciones fueron realizadas en función del hábito tabáquico, el INL fue mayor en exfumadores que en fumadores; esto indica que el cese del tabaquismo tiene muchos beneficios, sin embargo, la presencia de otros factores, tales como el valor elevado del índice aterogénico, las alteraciones en el perfil de lípidos y el pobre control de la diabetes, continúan generando el estado de inflamación crónica. Por lo tanto, estos marcadores, INL e índice aterogénico podrían ser estudiados y utilizados como predictores de morbilidad y de complicaciones en este tipo de pacientes.

La Organización Mundial de la Salud en su Compendio de Indicadores (2015) del Convenio Marco para el Control del Tabaco y la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (agosto 2017) definen a los exfumadores como aquellos adultos que han fumado al menos 100 cigarros en su vida pero que han dejado de fumar para el momento de la entrevista. Bain et al. (1992), Sunyer et al. (1996) y Roethig et al. (2010) mostraron una mejoría en los parámetros hematológicos tales como el recuento de neutrófilos, linfocitos y plaquetas tan solo 2 semanas después de dejar de fumar⁹, demostraron que aquellos sujetos que disminuyen el consumo de cigarros presentaron cambios en el recuento de leucocitos durante los primeros 6 meses después del cambio en el hábito²⁹ y la reducción en la exposición al humo del cigarro sugiere una disminución de la inflamación. El cambio de los cigarros convencionales por el sistema del cigarrillo electrónico o bien el dejar de fumar resultó en disminución de los leucocitos y viceversa en 3 días³⁰. De acuerdo con estos datos nosotros definimos como exfumadores a los sujetos que habían dejado de fumar al menos 2 semanas antes de la inclusión en el estudio.

Nosotros no conocemos el estado de los parámetros en el grupo de exfumadores antes de dejar el hábito, pero sugerimos que, al cesar el tabaquismo, ellos tuvieron una mejoría sustancial en todos los marcadores alterados.

De acuerdo con lo publicado por Donath y Shoelson en 2011, los componentes del sistema inmune están alterados en la obesidad y DMT2, con la mayoría de los cambios ocurriendo en el tejido adiposo, el hígado, los islotes pancreáticos, la vasculatura y los leucocitos circulantes³¹. Los cambios en el tejido adiposo y otros sitios están relacionados con otros marcadores tales como los niveles de triglicéridos, HDL, LDL, VLDL, colesterol y marcadores aterogénicos como los coeficientes LDL/HDL, VLDL/HDL, TC/HDL y el índice aterogénico (LogTG/HDL).

Los marcadores aterogénicos en estos pacientes fueron clasificados como de riesgo bajo (valores $> 3,0$ y < 4) para el coeficiente LDL/HDL y de riesgo medio (valores de > 4 a < 7) para el coeficiente TC/HDL³². El valor promedio del índice aterogénico fue de 0,64 y es considerado de alto riesgo, aunque con los coeficientes no se mostró de la misma manera y esto podría estar relacionado con el pequeño número de pacientes (19%) que estaban recibiendo tratamiento hipolipemiente. Además, nuestra población total presentó en promedio una mayor circunferencia de la cintura y un mayor IMC. Los sujetos no fumadores por arriba de la mediana de la circunferencia de la cintura mostraron mayores valores de triglicéridos y un índice aterogénico mayor que aquellos sujetos por debajo de la mediana de la circunferencia de la cintura. De acuerdo con lo reportado por Li et al., la

circunferencia de la cintura y el IMC correlacionan directamente con el riesgo aterogénico³³, lo que se refleja en nuestros resultados.

Esta es una situación alarmante en nuestros pacientes, debido al riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y al incremento de mortalidad asociada. En nuestro país la enfermedad cardiovascular ocupa los primeros lugares de mortalidad y nuestros pacientes presentan un alto riesgo de sufrir un evento asociado, por lo que resulta prioritario confirmar con otros estudios estos hallazgos, determinar la causa de los fallos y establecer nuevos programas de prevención y tratamiento.

El INL y el índice aterogénico, debido a su bajo costo y fácil obtención, podrían ser usados como marcadores de inflamación crónica, predictores de enfermedad cardiovascular, predictores de mortalidad aumentada y de riesgo de complicaciones en pacientes diabéticos y obesos. Los índices hematológicos, así como aquellos obtenidos del perfil de lípidos, son datos analíticos que podrían encontrarse en todos los pacientes del consultorio y estos pueden estar relacionados con las complicaciones macro y microvasculares, como han publicado otros autores³⁴⁻³⁶.

Los marcadores aterogénicos y de inflamación tales como el índice aterogénico, IL-8 y el INL podrían facilitar la identificación de un subgrupo de pacientes de alto riesgo para complicaciones severas. Es muy importante actuar de manera urgente y tratar a estos pacientes como un grupo de moderado-alto riesgo cardiovascular, de acuerdo con las recomendaciones de la «Guía en diabetes mellitus, prediabetes y enfermedades cardiovasculares»³⁷ y conseguir que los pacientes hagan cambios en su estilo de vida, incluyendo dejar de fumar, perder peso, controlar su glucosa, mejorar los valores de hemoglobina glucosilada, controlando las comorbilidades y asegurando la adherencia al tratamiento para prevenir las complicaciones. Los efectos de la edad avanzada y las comorbilidades indican la necesidad de manejar el riesgo de manera individualizada y empoderando a los pacientes para que asuman el manejo de su enfermedad.

Este es el primer estudio que evalúa el estado de los marcadores aterogénicos e inmunológicos en pacientes con DMT2 de una pequeña región del Estado de Durango, México, y debido a su carácter exploratorio tiene limitaciones inherentes al tamaño de la muestra y su diseño transversal. Sin embargo, nosotros encontramos diferencias significativas en los valores de la INL y de IL-8 entre el grupo de no fumadores y exfumadores y al interior del grupo de no fumadores en el índice aterogénico cuando se compararon por sus valores arriba y debajo de la mediana de la circunferencia de la cintura. Estos hallazgos son reproducibles y aplicables especialmente en pacientes con DMT2, menores de 40 años de edad sin otras comorbilidades y requieren ser confirmados con diseños longitudinales para evaluar la utilidad de los biomarcadores en este tipo de pacientes, así como su utilidad como predictores de sus complicaciones.

Financiación

Este estudio fue financiado con fondos del Programa para el Desarrollo Profesional Docente, F-PROMEP-38/Rev-04.

Dirección General de Educación Superior Universitaria, Secretaría de Educación Pública. SEP 23-005. Gobierno de México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la doctora Silvia Zavala su valiosa ayuda en la revisión y corrección de estilo del manuscrito.

Bibliografía

- Wensveen FM, Valentíć S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol*. 2015;45:2446–56, <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201545502>.
- Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16:17–23, <http://dx.doi.org/10.1097/00005082-200201000-00003>.
- Balta S, Demirer Z, Aparci M, Yildirim AO, Ozturk C. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol*. 2016;69:88–9, <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203233>.
- Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci*. 2000;67:291–300, [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00622-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00622-6).
- Cimini F, Barchetta I, Porzia A, Mainiero F, Costantino C, Bertocchini L, et al. Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile. *Acta Diabetol*. 2017;54:961–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-017-1039-1>.
- Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38:183–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.11.006>.
- Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57:136–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2011.09.029>.
- Underwood PW, Zhang DY, Cameron ME, Gerber MH, Delitto D, Maduka MU, et al. Nicotine induces IL-8 secretion from pancreatic cancer stroma and worsens cancer-induced cachexia. *Cancers*. 2020;12:329. <https://doi.org/10.3390/cancers12020329>
- Bain BJ, Rothwell M, Feher MD, Robinson R, Brown J, Sever PS. Acute changes in haematological parameters on cessation of smoking. *J R Soc Med*. 1992;85:80–2.
- Hijazi K, Malyszko B, Steiling K, Xiao X, Liu G, Alekseyev Y, et al. Tobacco-related alterations in airway gene expression are rapidly reversed within weeks following smoking-cessation. *Sci Rep*. 2019;9:6978, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-43295-3>.
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson R, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341–50, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1211128>.
- Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res*. 2001;3:249–55, <http://dx.doi.org/10.1080/14622200110050510>.
- Mertoğlu C, Günay M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl. 1:S127–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.021>.
- Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol*. 2010;4:89–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2010.02.005>.
- Frohlich J, Dobiášová M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem*. 2003;49:1873–80, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2003.022558>.
- Pulvers K, Scheuermann TS, Romero DR, Basora B, Luo X, Ahluwalia JS. Classifying a smoker scale in adult daily and nondaily smokers. *Nicotine Tob Res*. 2014;16:591–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt187>.
- Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demirtas L, Gungor A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:5737–43.
- Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem*. 2001;34:583–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00263-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00263-6).
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al., Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52:1799–805, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1799>.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:813–23, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.3.813>.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111–9, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI25102>.
- Azizieh FY, Alyahya KO, Dingle K. Association of self-reported symptoms with serum levels of vitamin D and multivariate cytokine profile in healthy women. *J Inflamm Res*. 2017;10:19–28, <http://dx.doi.org/10.2147/JIR.S127892>.
- Cutando A, Montero J, Gómez-de Diego R, Ferrera MJ, Lopez-Valverde A. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *J Clin Exp Dent*. 2015;7:e628–33, <http://dx.doi.org/10.4317/jced.52604>.
- Akdoğan M, Ustundag-Budak Y, Huysal K. The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1797–801, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S110749>.
- Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect*. 2004;6:1219–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2004.08.004>.
- Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003;46:1594–603, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1228-z>.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Vidal H, Hainque B. Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2:323–5, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-1326.2000.00090.x>.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4–12.

29. Sunyer J, Muñoz A, Peng Y, Margolick J, Chmiel JS, Oishi J, et al. Longitudinal relation between smoking and white blood cells. *Am J Epidemiol.* 1996;144:734–41.
30. Roethig HJ, Koval T, Muhammad-Kah R, Jin Y, Mendes P, Unverdorben M. Short term effects of reduced exposure to cigarette smoke on white blood cells, platelets and red blood cells in adult cigarette smokers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;57:333–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.04.005>.
31. Donath YM, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;98–107, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2925>.
32. Terrés-Speziale Arturo M. El laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Patol Clin.* 2000;47:202–18.
33. Li Z, Huang Q, Sun L, Bao T, Dai Z. Atherogenic index in type 2 diabetes and its relationship with chronic microvascular complications. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1765835, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1765835>.
34. Pedro Botet J, Benaiges D, Pedragosa A. Diabetic dyslipidemia, macro and macroangiopathy. *Clin Investig Arterioscler.* 2012;24:299–305, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.09.005>.
35. Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, Atak BM, Kurtkulagi O, Duman TT, et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *Aging Male.* 2020;23:923–7, <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2019.1632283>.
36. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12:10009–19, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph120810009>.
37. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41:255–323, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.