

## Citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva ultrasensible y riesgo aterogénico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: impacto del grado de control glucémico

### *Proinflammatory cytokines, ultrasensitive C-reactive protein and atherogenic risk in patients with type 2 diabetes: impact of the degree of glycemic control*

Pablo Aguirre Villegas<sup>1</sup>, Diego Tene<sup>2</sup>, Adriana Pedreáñez<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por un estado proinflamatorio crónico asociado a complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

**Objetivos:** determinar las concentraciones de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) e índice aterogénico plasmático (IAP), y analizar su asociación con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

**Materiales y métodos:** estudio observacional, transversal y correlacional que incluyó 300 participantes (240 con diagnóstico de DM2 y 60 controles sanos). Los pacientes con DM2 se clasificaron en tres grupos según sus niveles de HbA1c: grupo 1 (<7%), grupo 2 (7-9%) y grupo 3 (>9%). Se evaluaron parámetros bioquímicos, inflamatorios y antropométricos. El análisis estadístico incluyó ANOVA, correlación de Pearson y regresión logística multivariada.

**Resultados:** los pacientes con peor control glucémico (HbA1c >9%) mostraron niveles significativamente más elevados de glucosa, índice de masa corporal, triglicéridos, IAP, IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR-us ( $p<0.05$ ). Se identificó una correlación positiva entre los niveles de la HbA1c y los biomarcadores inflamatorios y aterogénicos: IL-6 ( $r=0.5539$ ;  $p<0.0001$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0.1769$ ;  $p<0.0001$ ), PCR-us ( $r=0.3535$ ;  $p<0.0001$ ) e IAP ( $r=0.2416$ ;  $p<0.0001$ ). En el análisis multivariado, la PCR-us y el IAP se comportaron como predictores independientes de mal control glucémico.

**Conclusiones:** el mal control glucémico en personas con DM2 se asoció con un perfil immunometabólico adverso. La elevación de citocinas proinflamatorias, la PCR-us y el IAP sugieren un mayor riesgo cardiovascular. Incorporar estos marcadores en la práctica clínica puede fortalecer la evaluación integral del paciente y guiar decisiones terapéuticas más efectivas.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2; IL-6; TNF- $\alpha$ ; riesgo cardiovascular; hemoglobina glicada.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (147-156)

#### ABSTRACT

**Introduction:** type 2 diabetes is characterized by a chronic proinflammatory state associated with metabolic and cardiovascular complications.

**Objectives:** to determine the concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), ultrasensitive C-reactive protein (hs-CRP) and plasma atherogenic index (PAI), and to analyze their association with glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

**Materials and methods:** an observational, cross-sectional, correlational study was conducted in 300 participants (240 diagnosed with T2DM and 60 healthy controls). Patients with T2DM were classified into three groups according to their HbA1c levels: group 1 (<7%), group 2 (7-9%), and group 3 (>9%). Biochemical, inflammatory, and anthropometric parameters were assessed. Statistical analysis included ANOVA, Pearson classification, and multivariate logistic regression.

**Results:** Patients with worse glycemic control (HbA1c >9%) showed significantly higher levels of glucose, body mass index, triglycerides, PAI, IL-6, TNF- $\alpha$  and hs-CRP ( $p<0.05$ ). A positive correlation was identified between HbA1c levels and inflammatory and atherogenic biomarkers: IL-6 ( $r=0.5539$ ;  $p<0.0001$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0.1769$ ;  $p<0.0001$ ), hs-CRP ( $r=0.3535$ ;  $p<0.0001$ ) and PAI ( $r=0.2416$ ;  $p<0.0001$ ). In the multivariate analysis, hs-CRP and PAI behaved as independent predictors of poor glycemic control.

**Conclusions:** poor glycemic control in DM2 is associated with an adverse immunometabolic profile. Elevated proinflammatory cytokines, hs-CRP and plasma atherogenic index suggest increased cardiovascular risk. Incorporating these markers into clinical practice may strengthen the comprehensive assessment of the patient and guide more effective therapeutic decisions.

**Key words:** type 2 diabetes; IL-6; TNF- $\alpha$ ; cardiovascular risk; glycated hemoglobin.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (147-156)

<sup>1</sup> Licenciado en Laboratorio Clínico, especialista en Gerencia en Salud, Hospital Provincial General Docente Riobamba, Riobamba, Ecuador

<sup>2</sup> Magíster en Gerencia en Salud para el desarrollo local, Dr. en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador

<sup>3</sup> Licenciada en Bioanálisis, PhD en Inmunología, Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Contacto de la autora: Adriana Pedreáñez

E-mail: apedreanez@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/6/2025

Fecha de trabajo aceptado: 3/8/2025

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con un impacto significativo en la mortalidad general y, especialmente, en la relacionada con la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que representa entre el 90 y 95% de los casos diagnosticados, se caracteriza por la resistencia a la insulina y, en la mayoría de los pacientes, por una deficiencia relativa más que absoluta de esta hormona<sup>2</sup>.

En personas con DM, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica representa la principal causa de morbimortalidad; esta puede manifestarse como enfermedad arterial periférica, cerebrovascular o coronaria, todas con un origen atherosclerótico<sup>3,4</sup>. La inflamación crónica de bajo grado desempeña un papel clave en la fisiopatología, tanto de la DM2 como de la enfermedad cardiovascular. Este estado inflamatorio se manifiesta en el aumento de marcadores como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la proteína C reactiva (PCR), lo que indica una activación del sistema inmunológico en la progresión de estas enfermedades<sup>5,6</sup>.

En este contexto, el índice aterogénico plasmático (IAP), calculado como el logaritmo de la razón entre los niveles de triglicéridos y el colesterol HDL, ha emergido como un marcador clave de riesgo cardiovascular<sup>7</sup>. Un IAP elevado se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en personas con DM2, y podría ser indicativo de una enfermedad más avanzada<sup>8,9</sup>.

Por su parte, la hemoglobina glicada (HbA1c) se considera el principal biomarcador para evaluar el control glucémico a largo plazo, ya que refleja el promedio de glucemia durante los últimos 2 a 3 meses<sup>10</sup>. Niveles elevados de HbA1c se han vinculado a un mayor riesgo de enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares en pacientes con DM2<sup>11</sup>.

En Ecuador, la DM2 representa una creciente preocupación de salud pública. Según el Minis-

terio de Salud Pública, la prevalencia nacional es del 5,53%, cifra que alcanza el 14% en personas mayores de 75 años. En Riobamba, capital de la provincia de Chimborazo, se ha reportado una prevalencia del 4,8%, una de las más altas del país. Factores como la altitud, las características dietéticas y las desigualdades en el acceso a los servicios de salud podrían incidir en los perfiles metabólicos e inflamatorios de esta población<sup>12</sup>.

A pesar de la amplia evidencia que vincula la inflamación crónica de bajo grado y la dislipidemia con las complicaciones cardiovasculares en la DM2, aún no se ha caracterizado con precisión cómo varían los niveles de biomarcadores inflamatorios como IL-6, TNF-α, PCR-us y el IAP en función del grado del control glucémico medido por la HbA1c. Esta relación es particularmente relevante en contextos locales como la región andina ecuatoriana, donde factores geográficos, dietéticos y sociales podrían influir en el perfil inmunometabólico de la población diabética. El abordaje de esta problemática permitiría fortalecer la estratificación del riesgo cardiovascular y mejorar la orientación terapéutica individualizada.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue determinar las concentraciones séricas de IL-6, TNF-α, PCR-us y el IAP, y analizar su asociación con los niveles de HbA1c en pacientes con DM2 de la ciudad de Riobamba, Ecuador.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal y correlacional, entre noviembre de 2023 y noviembre de 2024.

### Población y muestra

La población estuvo conformada por personas de ambos性, de entre 35 y 65 años, atendidas en la consulta de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba (Ecuador).

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, seleccionando a los participantes

según su disponibilidad y cumplimiento de los criterios del estudio. Se incluyeron 300 personas distribuidas en dos grandes grupos:

- *Grupo con DM2.* Compuesto por 240 personas con diagnóstico confirmado de DM2 con al menos 2 años de evolución<sup>2</sup>, que se clasificaron según sus valores de HbA1c en tres subgrupos: grupo 1: HbA1c <7%; grupo 2: HbA1c 7%-9%; grupo 3: HbA1c >9%.

- *Grupo control.* Conformado por 60 personas aparentemente sanas, sin diagnóstico previo de DM, ni enfermedades inflamatorias, autoinmunes o metabólicas conocidas.

El tamaño de la muestra se estimó utilizando el software Epi Info™, versión 7.2.5.0, considerando una confianza del 95%, un poder estadístico del 80%, una proporción esperada del 40% de exposición en el grupo con mal control glucémico y un riesgo relativo mínimo detectable de 1,8. La muestra se amplió para compensar posibles pérdidas durante la recolección de datos y aumentar la efectividad del análisis estadístico.

### Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron personas de entre 35 y 65 años, con diagnóstico de DM2 con al menos 2 años de evolución (grupo DM2), y ausencia de enfermedades crónicas o inflamatorias conocidas (grupo control). Por su parte, se excluyeron aquellas con edad <18 o >75 años, con otros tipos de DM, y con patología tiroidea, infección aguda, embarazo, anemia, enfermedades autoinmunes o tratamiento reciente con esteroides.

### Procedimientos

Cada participante fue evaluado según una historia clínica estructurada, un examen físico y una medición antropométrica. Se recogieron muestras sanguíneas en ayunas (8 a 12 horas) para el análisis de los parámetros bioquímicos y de inflamación. Las muestras de suero se almacenaron a -80 °C hasta su procesamiento.

Los parámetros bioquímicos se determinaron mediante técnicas enzimáticas automatizadas.

Las concentraciones de IL-6 y TNF- $\alpha$  se midieron mediante ensayos ELISA de alta sensibilidad, utilizando kits comerciales (sensibilidad límite: 0,626 pg/mL para IL-6 y 6,23 pg/mL para TNF- $\alpha$ ). Los análisis se realizaron por duplicado para asegurar la precisión intraensayo.

La PCR-us se cuantificó mediante un método

inmunoturbidimétrico automatizado, validado para la detección en suero humano, con una sensibilidad analítica de 0,3 mg/L. Todos los procedimientos siguieron las instrucciones del fabricante, y los coeficientes de variación inter e intraensayo se mantuvieron por debajo del 10%.

### Determinación de la HbA1c

La determinación de la HbA1c se realizó mediante inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (inmunoensayo certificado, con trazabilidad a estándares internacionales).

### Cálculo del índice aterogénico plasmático

El IAP se calculó mediante el logaritmo de la razón entre la concentración de triglicéridos y HDL-c, ambas expresadas en mmol/L<sup>9</sup>, según la fórmula: IAP = log (TG/HDL-c).

### Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (revisión de 2020)<sup>13</sup>. El protocolo fue aprobado por la Dirección de Investigación del Hospital Provincial General Docente Riobamba y por el Comité de Bioética del Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad del Zulia, Venezuela. Se garantizó el anonimato de los participantes, protegiendo la confidencialidad de sus datos mediante codificación alfanumérica. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism 8.0. Los datos se expresaron como media±desvió estándar (DE). Para evaluar las diferencias entre los grupos se aplicó análisis de varianza de dos vías (ANOVA) seguido de la prueba *post hoc* de Bonferroni. Las correlaciones entre las variables se determinaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión logística multivariada para identificar factores asociados al mal control glucémico (HbA1c >7%), ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico y tiempo de evolución de la DM. Se consideró un valor de  $p<0,05$  como estadísticamente significativo. En la Tabla 1 se detallan las variables estudiadas.

Variable	Definición operativa	Técnica utilizada
Edad	Años cumplidos	Registro clínico
Sexo	Masculino /femenino	Registro clínico
IMC	Peso (kg)/talla <sup>2</sup> (m <sup>2</sup> )	Medición antropométrica
HbA1c	% de hemoglobina glucosilada	Inmunoensayo de inhibición turbidimétrica
Glucosa, colesterol, TG, HDL, LDL	Concentración sérica (mg/dL o mmol/L)	Método enzimático automatizado
IL-6, TNF-α	Concentración en suero (pg/mL)	ELISA de alta sensibilidad
PCR ultrasensible	Concentración en suero (mg/L)	Inmunoturbidimetría automatizada
Índice aterogénico plasmático	Log (TG/HDL-c), ambas en mmol/L	Cálculo derivado de valores bioquímicos
Control glucémico	Tres categorías según los valores de la HbA1c	Clasificación por punto de corte

IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; PCR: proteína C reactiva; HbA1c: hemoglobina glicada.

**Tabla 1:** Variables estudiadas.

## RESULTADOS

Las características basales y bioquímicas de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 2. Los sujetos con DM2 se dividieron en tres grupos de acuerdo a sus niveles de HbA1c: grupo 1 (HbA1c <7%), grupo 2 (HbA1c 7%-9%) y grupo 3 (HbA1c >9%). La tendencia general fue un incremento en la concentración de la glucosa, el IMC y los triglicéridos a medida que incrementaban los niveles de HbA1c en los diferentes grupos estudiados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos estudiados en cuanto a la edad ( $p=0,007$ ), el IMC ( $p=0,004$ ), la concentración sérica de glucosa ( $p<0,05$ ) y los triglicéridos ( $p=0,032$ ).

### Concentraciones de marcadores inflamatorios

Los pacientes con DM2 mostraron concentraciones séricas significativamente elevadas de IL-6, TNF-α y PCR-us en comparación con el grupo control ( $p<0,001$ ). También se observaron diferencias intergrupales entre los subgrupos de pacientes con DM como se muestra en las Figuras 1, 2 y 3.

### Índice aterogénico plasmático

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IAP cuando se compararon los controles con los sujetos con DM2, así como entre los pacientes diabéticos con diferentes grados de control glucémico (Figura 4). Los controles sanos presentaron un valor promedio de IAP de  $0,34\pm0,12$ . Los valores promedio para los pacientes con DM2 fueron los siguientes: grupo 1:  $0,52\pm0,09$ , grupo 2:  $0,56\pm0,11$  y grupo 3:  $0,57\pm0,09$ .

### Análisis de correlación

Dado que se observaron diferencias significativas en los marcadores inflamatorios y en el IAP en

pacientes con DM2, se realizaron análisis de correlación para evaluar su asociación con los niveles de HbA1c. Se encontraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre la HbA1c y el IAP, IL-6, TNF-α y PCR-us en la población estudiada (Figura 5).

### Análisis de regresión logística multivariada

Para identificar los factores asociados al mal control glucémico (definido como HbA1c >7%), se realizó un análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo, hábito tabáquico, IMC y tiempo de evolución de la DM. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Los resultados del modelo de regresión logística multivariada evidenciaron que el mal control glucémico se asoció significativamente con concentraciones elevadas de varios biomarcadores inflamatorios, en particular, con niveles más altos de IL-6 (OR: 1,45; IC95%: 1,12-1,89;  $p=0,004$ ), TNF-α (OR: 1,31; IC 95%: 1,05-1,63;  $p=0,016$ ) y PCR-us (OR: 1,58; IC 95%: 1,22-2,03;  $p=0,001$ ). Asimismo, se observó una fuerte asociación entre el mal control glucémico y el incremento del IAP (OR: 2,07; IC 95%: 1,35-3,19;  $p<0,001$ ), lo que refuerza su valor como marcador de riesgo cardiometaabólico en esta población.

El modelo se ajustó por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y tiempo de evolución de la DM. Entre estas covariables, tanto el IMC (OR: 1,08; IC 95%: 1,02-1,15;  $p=0,009$ ) como el tiempo de evolución de la enfermedad (OR: 1,12; IC 95%: 1,04-1,21;  $p=0,002$ ) mostraron asociaciones significativas con el mal control glucémico. En contraste, la edad, el sexo y el hábito de fumar no se asociaron de manera significativa en el modelo ajustado.

Parámetros	Controles (n=60)	Grupo 1 HbA1c <7% (n=80)	Grupo 2 HbA1c 7-9% (n=80)	Grupo 3 HbA1c >9% (n=80)	p valor
Número	60	80	80	80	-
Edad (años)	41±6	55 ± 10,9*	56 ± 11,3*	56 ± 12,8*	0,007
Hombre/mujer (%)	36/24	44/36	37/43	40/40	0,702
Glucemia (mg/dl)	97,4±3,2	120,3±11,2*	177,9±11,3*	264,4±47*ab	<0,05
IMC (Kg/m) <sup>2</sup>	25,6±3,9	27,2±2,1*	26,2±4,3*	28,2±3,3*	0,004
Hematocrito (%)	41,35 ± 3,8	42,03 ± 4,23	42,86 ± 4,24	42,33 ± 4,54	0,384
Triglicéridos (mg/dl)	109,74±35	141,6±62*	155,8±70*	170±59*ab	0,032
Colesterol total (mg/dl)	148,1±38	150,8±40	152,4±35	156,9±45	0,679
HDL-c (mg/dl)	44,46 ± 4,8	45,6±6,2	44,9±3,9	43,9±3,2	0,184
LDL-c (mg/dl)	91,8±4,3	92,48 ± 9,5	95,4±2,3	93,1±3,4	0,487

IMC: índice de masa corporal; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; LDL-c: lipoproteína de baja densidad.

\* p<0,05 versus control; \* p<0,05 versus grupo 1; b p<0,05 versus grupo 2.

Los resultados se expresan como media±desvió estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando el análisis de varianza (ANOVA) seguido de prueba post hoc.

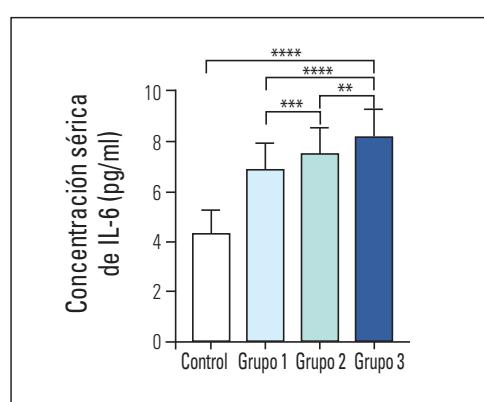
**Tabla 2:** Características basales y bioquímicas de la población estudiada.

Variable	OR (IC 95%)	p valor
IL-6 (pg/mL)	1,45 (1,12-1,89)	*0,004
TNF-α (pg/mL)	1,31 (1,05-1,63)	*0,016
PCR-us (mg/L)	1,58 (1,22-2,03)	*0,001
Índice aterogénico plasmático	2,07 (1,35-3,19)	*<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,08 (1,02-1,15)	*0,009
Tiempo de evolución (años)	1,12 (1,04-1,21)	*0,002
Edad (años)	1,01 (0,98-1,04)	0,432
Sexo (masculino)	1,14 (0,73-1,79)	0,565
Hábito tabáquico (sí)	1,26 (0,81-1,95)	0,308

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IL-6: interleucina 6; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; IMC: índice de masa corporal.

Análisis ajustado por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y tiempo de evolución de la diabetes.

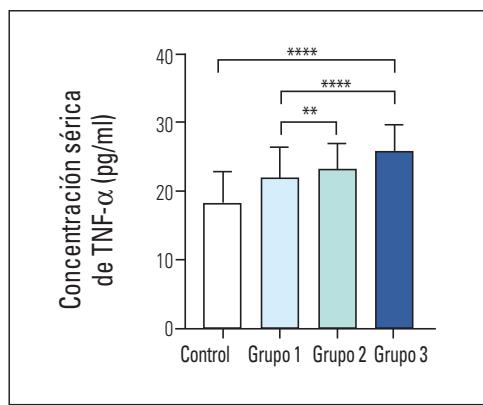
**Tabla 3:** Análisis de regresión logística multivariada para factores asociados al mal control glucémico (HbA1c >7%) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n=240).



\*\*\*\* p<0,0001 control versus grupo 1, 2 y 3; grupo 1 versus grupo 3

\*\* p=0,0005 grupo 2 versus grupo 3

**Figura 1:** Concentraciones séricas de IL-6 en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 sujetos por grupo/controles n=60).

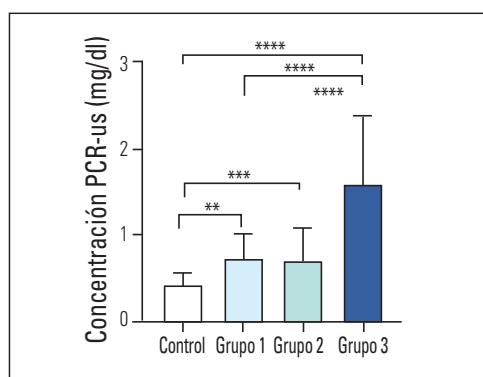


\*\*\*\*  $p<0,0001$  control versus grupo 1, 2 y 3; grupo 1 versus grupo 3

\*\*\*  $p=0,001$  grupo 1 versus grupo 2

\*\*  $p=0,0005$  grupo 2 versus grupo 3

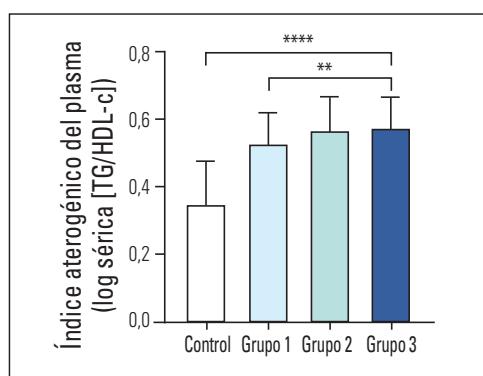
**Figura 2:** Concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 sujetos por grupo/controles n=60).



\*\*\*\*  $p<0,0001$  control versus grupo 1, 2 y 3

\*\*  $p=0,007$  grupo 1 versus grupo 3

**Figura 3:** Concentraciones séricas de PCR-us en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 sujetos por grupo/controles n=60).

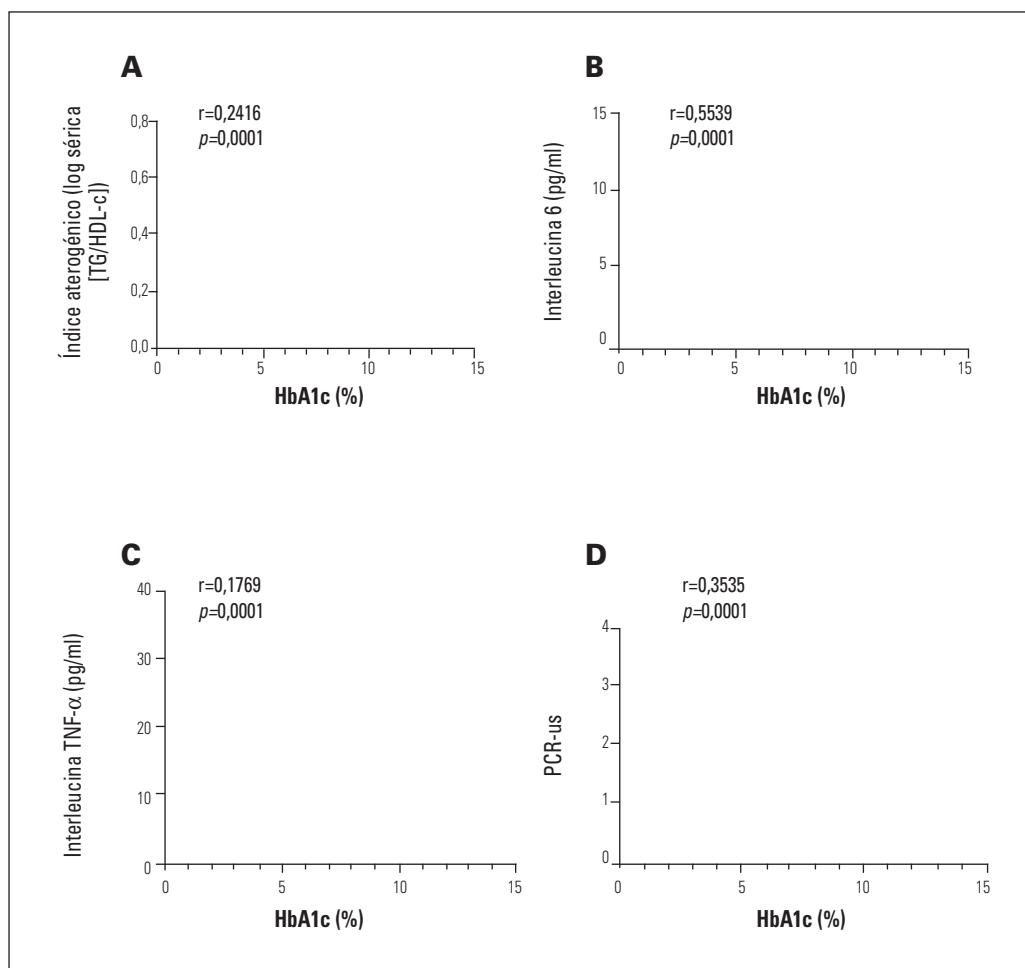


\*\*  $p=0,004$  control versus grupo 1

\*\*\*  $p=0,009$  control versus grupo 2

\*\*\*\*  $p<0,0001$  control versus grupo 3; grupo 1 y 2 versus grupo 3

**Figura 4:** Índice aterogénico plasmático en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA) (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=80 por grupo/controles n=60).



*HbA1c: hemoglobina glicada; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa y PCR-us: proteína C reactiva ultra sensible.*

**Figura 5:** Análisis de correlación entre los niveles de HbA1c y las diferentes variables estudiadas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **A)** HbA1c versus índice aterogénico plasmático; **B)** HbA1c versus IL-6; **C)** HbA1c versus TNF- $\alpha$ ; **D)** HbA1c versus PCR-us.

## DISCUSIÓN

En este estudio se determinaron las concentraciones séricas de IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR-us e IAP con el objetivo de establecer su posible correlación con los niveles de HbA1c en sujetos con DM2. Para ello, los participantes con DM fueron estratificados en tres grupos según su grado de control glucémico medido por los valores de HbA1c.

Entre las variables evaluadas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC y en la concentración de triglicéridos, siendo estos parámetros más elevados en los sujetos con peor control glucémico. Al respecto, la obesidad, y en particular el aumento de la adiposidad, juegan un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina, un factor clave para el desarrollo de DM2<sup>14</sup>. En las personas con sobrepeso, los niveles elevados de ácidos grasos libres modifican las vías

de señalización de la insulina, especialmente a nivel muscular y hepático. Ante la reducción en la sensibilidad a la insulina, las células  $\beta$  del páncreas producen más insulina como mecanismo compensatorio, pero a medida que la resistencia a la insulina se agudiza, el control de la hiperglucemia se vuelve más complicado, resultando en niveles elevados de HbA1c<sup>15</sup>.

Los hallazgos de esta investigación coinciden con datos informados previamente en la población ecuatoriana, donde se ha documentado una alta frecuencia de alteraciones metabólicas. Estudios recientes indican que más del 30% de los adultos de entre 18 y 59 años, y que aproximadamente el 85% exhibe al menos un componente de disfunción metabólica, como hiperglucemias, dislipidemia, hipertensión o adiposidad central<sup>16</sup>.

El tejido adiposo visceral se ha caracterizado como un órgano metabólicamente activo con capacidad para secretar citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6. Estas moléculas interfieren en la señalización del receptor de insulina, promoviendo y perpetuando la resistencia a esta hormona. Esta inflamación crónica de bajo grado constituye un rasgo distintivo de la DM2 y está estrechamente vinculada con la hiperglucemia sostenida<sup>17</sup>.

En esta investigación, los pacientes con DM2 presentaron concentraciones significativamente elevadas de IL-6 y TNF- $\alpha$  en comparación con los controles sanos. Además, ambas citocinas reflejaron un patrón ascendente proporcional al aumento de los niveles de la HbA1c, lo que sugiere una relación directa entre el grado de hiperglucemia y la activación inflamatoria. Esta tendencia es coherente con estudios previos que han descrito un entorno inflamatorio crónico de bajo grado como un rasgo distintivo de la DM2<sup>18-20</sup>. Tanto IL-6 como TNF- $\alpha$  son producidas por macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y por adipocitos hipertrófiados, especialmente en la grasa visceral. Estas citocinas interfieren con la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina (*insulin receptor substrate 1*, IRS-1), lo que deteriora la señalización de la insulina y contribuye al desarrollo de la resistencia periférica<sup>21</sup>.

El TNF- $\alpha$ , por otro lado, demostró inhibir la captación de glucosa en el músculo esquelético y estimular la lipólisis, generando un exceso de ácidos grasos libres que perpetúan la resistencia a la insulina<sup>22</sup>. Por su parte, la IL-6 no solo promueve la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda como la PCR, sino que también está implicada en la activación de vías inflamatorias como la JAK/STAT y la vía del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, vinculadas al estrés oxidativo y la disfunción endotelial<sup>23</sup>. En conjunto, estos mecanismos refuerzan la noción de un círculo vicioso en el que la hiperglucemia potencia la inflamación y esta, a su vez, agrava el deterioro del control glucémico. La correlación significativa encontrada en este estudio entre la HbA1c y ambas citocinas sustenta esta interacción bidireccional, y respalda su valor potencial como biomarcadores clínicos del estado inflamatorio y del grado de descompensación metabólica en la DM2<sup>24</sup>.

Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCR-us entre el grupo control y los pacientes con

DM2, siendo más elevadas en aquellos con peor control glucémico. La PCR-us es un reactante de fase aguda sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a estímulos proinflamatorios, especialmente la IL-6, y su producción puede amplificarse por la acción de otras citocinas como la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Se trata de un biomarcador altamente sensible de inflamación sistémica, cuyos niveles aumentan de manera rápida ante infecciones, traumatismos o procesos inflamatorios agudos<sup>25</sup>. En este estudio, ninguno de los participantes presentaba signos clínicos de infección o inflamación aguda al momento de la recolección de las muestras, por lo que la elevación de la PCR-us observada en los pacientes con DM2 se atribuye probablemente al estado de inflamación crónica de bajo grado característico de esta patología.

La elevación de la PCR-us ha sido ampliamente asociada a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con DM2. Estudios longitudinales y metaanálisis confirmaron su utilidad como predictor de desenlaces cardiovasculares adversos<sup>26</sup>. En un metaanálisis con más de 22000 pacientes, aquellos con DM2 que presentaban niveles elevados de PCR, mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa (RR: 2,03; IC 95%: 1,49-2,75) y por causas cardiovasculares (RR: 1,76; IC 95%: 1,46-2,13), lo cual respalda su utilidad como indicador precoz de riesgo cardiovascular<sup>27</sup>.

La PCR-us, como marcador sensible de inflamación sistémica, mostró una correlación positiva y significativa con los niveles de HbA1c en los pacientes con DM2 ( $r=0,3955$ ;  $p<0,0001$ ), lo que indica una posible relación entre el grado de inflamación crónica y el control glucémico. Este hallazgo sugiere que la hiperglucemia sostenida podría estar vinculada a una mayor activación del sistema inmunitario innato. Resultados similares se reportaron en estudios previos, donde se encontró un incremento de la PCR-us en pacientes con DM2 mal controlada, así como una asociación con otros marcadores de inflamación sistémica, como el índice neutrófilo/linfocito. Esta relación refuerza la hipótesis de que la desregulación inmunitaria y la inflamación crónica de bajo grado constituyen componentes clave en la fisiopatología del deterioro metabólico progresivo en la DM2<sup>28</sup>.

Por otra parte, el IAP, calculado como el logaritmo de la razón triglicéridos/HDL-c, ha emergido como un marcador sensible de dislipidemia aterogénica

y de riesgo cardiovascular residual, especialmente útil en pacientes con DM2. A diferencia de los parámetros lipídicos tradicionales, el IAP permite identificar alteraciones cualitativas en las lipoproteínas, como el predominio de partículas LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas<sup>29</sup>.

En esta investigación, los pacientes con niveles de HbA1c >9% presentaron valores significativamente más elevados de IAP, lo que refuerza su utilidad como marcador indirecto del riesgo cardiovascular. La correlación positiva entre el IAP y la HbA1c sugiere que el mal control glucémico podría intensificar la dislipidemia aterogénica, exacerbando el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo cual ha sido descrito por otros investigadores<sup>30,31</sup>.

A pesar de las diferencias encontradas en la concentración de triglicéridos, no se observaron variaciones significativas en el colesterol total, LDL-c ni HDL-c entre los grupos. Esto resalta el valor del IAP como un marcador más sensible que permite detectar alteraciones funcionales en el metabolismo lipídico que pueden pasar desapercibidas en un perfil lipídico convencional.

La validez de los hallazgos encontrados en esta investigación se confirmó mediante un análisis de regresión logística multivariada ajustado por edad, sexo, tabaquismo, IMC y tiempo de evolución de la DM. En este modelo, niveles elevados de IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR-us se asociaron significativamente con mal control glucémico (HbA1c >7%), destacando la PCR-us como uno de los predictores más fuertes. Estos resultados sugieren que la inflamación sistémica no solo es consecuencia del descontrol glucémico, sino también un factor que puede contribuir activamente a su persistencia.

Por otra parte, el IAP se mantuvo como un predictor independiente de mal control glucémico, lo que refuerza su utilidad como marcador de dislipidemia aterogénica. Esto sugiere que, más allá del perfil lipídico convencional, las alteraciones cualitativas en las lipoproteínas juegan un papel relevante en el riesgo cardiometaabólico de la DM2.

Entre las variables clínicas, el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad mostraron asociaciones significativas con la hiperglucemia crónica, lo que concuerda con la evidencia previa sobre la relación entre la adiposidad, la resistencia a la insulina y el deterioro progresivo del control metabólico<sup>14,15</sup>. En cambio, la edad, el sexo y el tabaquismo no presentaron asociaciones significativas

luego del ajuste, lo que sugiere la mediación de otros mecanismos fisiopatológicos.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, estos hallazgos son particularmente relevantes en el contexto local. La ciudad de Riobamba, ubicada a gran altitud, posee características ambientales y sociodemográficas que pueden influir sobre el metabolismo lipídico y la respuesta inflamatoria. Este contexto refuerza la necesidad de realizar estudios poblacionales ajustados según los factores étnicos, ambientales y de acceso a los servicios de salud.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con DM2 evaluados en este estudio presentaron alteraciones significativas en los perfiles metabólico e inflamatorio en comparación con sujetos sanos. Se observó un aumento progresivo de la glucemia, el IMC, los triglicéridos séricos y el IAP conforme empeoraba el control glucémico, lo que refleja una estrecha relación entre la desregulación metabólica y la disfunción lipídica. Además, niveles elevados de IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR-us y del IAP mostraron correlación significativa con la HbA1c, sugiriendo que el mal control glucémico se asocia con un entorno inflamatorio más adverso. Estos hallazgos destacan la importancia de incorporar parámetros inmunometabólicos en la evaluación integral del riesgo cardiovascular y en la planificación terapéutica de los pacientes con DM2.

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño transversal, que impide establecer relaciones causales entre los niveles de la HbA1c y los biomarcadores evaluados. La muestra se seleccionó por conveniencia, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Además, no se consideraron variables como dieta, actividad física o adherencia al tratamiento, que podrían influir en los perfiles inflamatorios y metabólicos. Se recomienda realizar estudios longitudinales y multicéntricos, con muestreo probabilístico, que permitan confirmar estas asociaciones y explorar el valor pronóstico de los biomarcadores como herramientas para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.

## Agradecimientos

A los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba que participaron en esta investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol* 2022 May 14;21(1):74.
2. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1):S20-S42.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S103-S123.
4. Liu R, Li L, Shao C, Cai H, Wang Z. The impact of diabetes on vascular disease. Progress from the perspective of epidemics and treatments. *Journal of diabetes research*, 2022;1531289.
5. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018 Nov;14(6):491-509.
6. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022;55(1):31-55.
7. Qin Z, Zhou K, Li Y, Cheng W, Wang Z, Wang J, Gao F, Yang L, Xu Y, Wu Y, He H, Zhou Y. The atherogenic index of plasma plays an important role in predicting the prognosis of type 2 diabetic subjects undergoing percutaneous coronary intervention: results from an observational cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Feb 21;19(1):23.
8. Ma X, Sun Y, Cheng Y, Shen H, Gao F, Qi J, Yang L, Wang Z, Shi D, Liu Y, Liu X, Zhou Y. Prognostic impact of the atherogenic index of plasma in type 2 diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis* 2020 Nov 16;19(1):240.
9. 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 Nov 29;2018:1765835.
10. Aguirre-Villegas P, Pedreáñez A. Could glycated hemoglobin be considered a marker of inflammation in patients with diabetes mellitus? *Int J Med Surg Sci* 2024 Aug. 26;11(2):1-13.
11. Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018 May 17;7(11):e007858.
12. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Nota informativa. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-recibe-aporte-de-la-sociedad-civil-para-el-abordaje-de-la-diabetes-en-ecuador/>. (consultado mayo de 2025).
13. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on medical research involving human subjects: a review of seventh revision. *J Nepal Health Res Counc* 2020 Jan 21;17(4):548-552.
14. Escalera J, Pérez L, Brito S, Lares M, Flores L, Castro J. Niveles séricos de interleucina-6 en pacientes con diabetes tipo 2 y su correlación con el perfil lipídico. *Rev Digit Postgrado* 2021;10(2):e309.
15. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016 Jan;126(1):12-22.
16. Pérez-Galarza J, Baldeón L, Franco OH, Muka T, Drexhage HA, Voortman T, Freire WB. Prevalence of overweight and metabolic syndrome, and associated sociodemographic factors among adult Ecuadorian populations: the ENSANUT-ECU study. *J Endocrinol Invest* 2021 Jan;44(1):63-74.
17. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab* 2020 Apr;34:27-42.
18. Ungurianu A, Zanfirescu A, Gr dinaru D, Ionescu-Tirgovite C, D nciulescu Miulescu R, Margin D. Interleukins and redox impairment in type 2 diabetes mellitus: mini-review and pilot study. *Curr Med Res Opin* 2022 Apr;38(4):511-522.
19. Weber KS, Nowotny B, Strassburger K, Pacini G, Müssig K, Szendroedi J, Herder C, Roden M; GDS Group. The role of markers of low-grade inflammation for the early time course of glycemic control, glucose disappearance rate, and β-cell function in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1758-67.
20. Poreba M, Rostoff P, Siniarski A, Mostowik M, Golebiowska-Wiatrak R, Nessler J, Undas A, Gajos G. Relationship between polyunsaturated fatty acid composition in serum phospholipids, systemic low-grade inflammation, and glycemic control in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018 Feb 16;17(1):29.
21. de Baat A, Trinh B, Ellingsgaard H, Donath MY. Physiological role of cytokines in the regulation of mammalian metabolism. *Trends Immunol* 2023 Aug;44(8):613-627.
22. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha. Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2018 Jan;119(1):105-110.
23. Moshafa FT, Riches-Suman K, Palmer TM. Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular restenosis in type 2 diabetes mellitus. *Cardiol Res Pract* 2019 Jan 2;2019:9846312.
24. Berbudi A, Khairani S, Tjahjadi AI. Interplay between insulin resistance and immune dysregulation in type 2 diabetes mellitus. Implications for therapeutic interventions. *Immunotargets Ther* 2025 Apr 3;14:359-382.
25. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol* 2024 Jun 14;15:1425168.
26. Yang X, Tao S, Peng J, Zhao J, Li S, Wu N, Wen Y, Xue Q, Yang CX, Pan XF. High-sensitivity C-reactive protein and risk of type 2 diabetes. A nationwide cohort study and updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2021 Nov;37(8):e3446.
27. Tian R, Tian M, Wang L, Qian H, Zhang S, Pang H, Liu Z, Fang L, Shen Z. C-reactive protein for predicting cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Cytokine* 2019 May;117:59-64.
28. Pedreáñez A, Mosquera-Sulbarán J, Robalino J, Tene D, Muñoz N. Elevación del índice neutrófilo/linfocito y su relación con la proteína C reactiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Arg Diab* 2021;55(3):77-83.
29. Lioy B, Webb RJ, Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors: a review. *Healthcare (Basel)* 2023 Mar 28;11(7):966.
30. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, Yuwono J, Bhargah V, Prabawa IPY, Manuaba IBAP, Rina IK. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2019 Jun 5;15:149-157.
31. Bage IJ, Kamalanathan S, Selvarajan S, Sahoo J, Jayanthi M, Naik D. The association of dyslipidemia and atherogenic indices with glycemic control in diabetic dyslipidemia patients: a real-world landscape. *Cureus* 2023 Sep 26;15(9):e45985.