

# Genotipificación de haptoglobina como factor de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos del Hospital Clínico Viedma

Haptoglobin genotyping as a cardiovascular risk factor in diabetic patients at Hospital Clínico Viedma

Mildred Sallama Choque<sup>1,a</sup>, María Roxana Rivera Guzmán<sup>1,b</sup>, María Shirley Herbas Costas<sup>1,c</sup>

## Resumen

**Objetivo:** en pacientes con diabetes mellitus el genotipo de haptoglobina es considerado un factor de riesgo para la aparición de una cardiopatía, se ha reportado que en diabéticos el genotipo Hp 2-2 genera un riesgo cinco veces mayor de presentar una enfermedad cardiovascular comparado con pacientes diabéticos con otro genotipo. Este estudio tiene como objetivo la determinación del genotipo de haptoglobina en pacientes diabéticos que acuden al laboratorio el Hospital Clínico Viedma de noviembre de 2018 a enero de 2019. **Métodos:** se analizaron 76 sueros de pacientes diabéticos en ayunas y que contaban con una solicitud de perfil lipídico. Para la determinación de los tres genotipos de haptoglobina se usó un kit comercial de enzimoimmunoanálisis (ELISA Hp-Epitope); para la determinación de la glicemia y el perfil lipídico se usó el método enzimático. **Resultados:** del total de la población estudiada de pacientes diabéticos un 12 % presenta el genotipo Hp 2-2 en aquellos pacientes no controlados, los valores de glicemia (201 mg/dl) son estadísticamente significativas en relación con los otros dos genotipos. También estos pacientes diabéticos no controlados con genotipo Hp 2-2 presentan niveles de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos significativamente elevados en relación con los otros dos genotipos. **Conclusiones:** nuestros resultados coinciden con estudios previos el cual señalan que pacientes diabéticos que poseen el genotipo Hp 2-2 tiene mayor riesgo a sufrir una enfermedad cardiovascular en comparación con los otros 2 genotipos.

**Palabras claves:** diabetes Mellitus, enfermedades cardiovasculares, glucemia, hemoglobinas, hiperlipidemias

## Abstract

**Objective:** in patients with diabetes mellitus, the haptoglobin genotype is considered a risk factor for the onset of heart disease. It has been reported that in diabetics, the Hp 2-2 genotype generates a five-fold greater risk of developing cardiovascular disease compared to diabetic patients with another genotype. This study aims to determine the haptoglobin genotype in diabetic patients who come to the Viedma Clinical Hospital laboratory from November 2018 to January 2019. **Methods:** 76 sera from fasting diabetic patients with a lipid profile request were analyzed. For the determination of the three haptoglobin genotypes, a commercial enzyme immunoassay kit (Hp-Epitope ELISA) was used; The enzymatic method was used to determine glycemia and lipid profile. **Results:** of the total studied population of diabetic patients, 12% have the Hp 2-2 genotype. In those uncontrolled patients, the glycemia values (201 mg/dl) are statistically significant in relation to the other two genotypes. These uncontrolled diabetic patients with the Hp 2-2 genotype also have significantly elevated levels of cholesterol, LDL, VLDL and triglycerides in relation to the other two genotypes. **Conclusions:** our results coincide with previous studies which indicate that diabetic patients who have the Hp 2-2 genotype have a greater risk of suffering from cardiovascular disease compared to the other 2 genotypes.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiovascular diseases, blood Glucose, hemoglobins, hyperlipidemias

Las cardiopatías son causas de morbilidad y mortalidad. En pacientes con Diabetes Mellitus (DM), múltiples estudios sugieren que el Polimorfismo de la Haptoglobina (Hp) es un factor de riesgo para tener una cardiopatía, por ende, constituye un predictor independiente de riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2. En pacientes con DM la presencia del genotipo de Hp debe ser considerado como un factor de riesgo para la presencia de una enfermedad cardiovascular (ECV), se ha reportado que en pacientes con DM el genotipo Hp 2-2 genera un riesgo cinco veces mayor de presentar una ECV en comparación

con pacientes diabéticos que presentan el genotipo Hp 1-1 y un riesgo tres veces mayor en comparación con pacientes diabéticos que presentan el genotipo Hp 2-1<sup>2</sup>. La DM es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia debido a un defecto en la secreción y/o acción de la insulina<sup>3,4</sup>. Los valores de lipidograma pueden predecir el peligro de sufrir un ataque cardíaco u otro padecimiento cardíaco. Las ECV constituyen uno de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, anualmente fallecen más individuos por cardiopatías que por otra enfermedad crónica<sup>20</sup>. La Hp es una proteína de fase aguda que cumple una función transportadora de la hemoglobina (Hb) libre hasta el sistema retículo endotelial donde será degradada. Esta proteína tiene un polimorfismo hereditario, se conocen tres fenotipos Hp 1-1, Hp 2-1 y Hp 2-2<sup>22</sup>. Múltiples estudios clínicos sugieren que el polimorfismo de la Hp es una causa de riesgo para la aparición de una ECV y por lo tanto es un

<sup>1</sup>Laboratorio Clínico y de Especialidades del Hospital Clínico Viedma, Cochabamba, Bolivia.

<sup>a</sup><http://orcid.org/0009-0002-8805-4822>, <sup>b</sup><http://orcid.org/0009-0004-0501-082X>

<sup>c</sup><http://orcid.org/0000-0002-4093-0785>

Correspondencia a: Mildred Sallama Choque

Correo electrónico: [sallamachoquemildred@gmail.com](mailto:sallamachoquemildred@gmail.com)

Recibido el 28 de octubre de 2023. Aceptado el 07 de noviembre de 2023.

predictor independiente de los resultados cardiovasculares en estos pacientes<sup>1</sup>. La evidencia sugiere que el genotipo Hp 2-2 está asociado a un riesgo mayor a sufrir una ECV en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2<sup>1</sup>. En el estudio del corazón fuerte, aquellos pacientes con DM y que presentaban el genotipo Hp 2-2 tuvieron cinco veces más riesgo de cursar una ECV en comparación con aquellos que presentaban el genotipo Hp1-1<sup>1</sup>.

Esta investigación tiene como objetivo la determinación de los tres genotipos de haptoglobina como un factor de riesgo cardiovascular que se presenta en los pacientes diabéticos que acuden al laboratorio del Hospital Clínico Viedma de noviembre 2018 a enero 2019.

### Materiales y métodos

Esta investigación de tipo descriptivo y observacional, se realizó entre noviembre 2018 a enero 2019 en la ciudad de Cochabamba, Bolivia, aceptado por el Comité de Ética e Investigación del HCV y por la Universidad Autónoma Juan Misael Saracho. Esta investigación incluyó a aquellos pacientes diabéticos que tenían registrado la concentración de glicemia, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y VLDL. También se incluyó a pacientes con registro de edad y sexo, y que fueron atendidos de noviembre 2018 hasta enero 2019 en el laboratorio del HCV, los criterios de rechazo fueron pacientes sin registro de edad y sexo; sueros de pacientes hemolizados; pacientes sin valores en la concentración de los diferentes metabolitos analizados, así como pacientes registrados en un periodo distinto al del estudio.

El estudio incluyó 76 sueros de pacientes diabéticos que satisficieron los criterios de inclusión; estos sueros fueron recolectados por el mismo personal técnico del laboratorio de la Institución. En la toma de muestra de la sangre entera se utilizó técnicas de venopunción, posteriormente se llevó a

centrifugación a 2500 r.p.m. durante 5 minutos hasta obtener el suero, luego se realizó la determinación de la concentración de glicemia, colesterol, LDL y triglicéridos a través del procedimiento colorimétrico enzimático, la determinación del HDL-colesterol se realizó por precipitación selectiva. Estas muestras fueron identificadas y almacenadas de 2-8°C durante un máximo de 48 horas o almacenadas a -20°C hasta el procesamiento de la muestra para la determinación de los diferentes genotipos de Hp usando un kit comercial de enzimoimmunoanálisis (ELISA Hp-Epitope, USA), la interpretación de los resultados se determinó de acuerdo a las especificaciones del fabricante del kit.

Se determinó la absorbancia (O.D.) a 450 nm y se registró, la lectura no excedió los 30 minutos después de detener la reacción cromogénica. El cálculo de corte se determinó multiplicando el O.D. obtenido por un factor de 0,6 especificado en el kit.

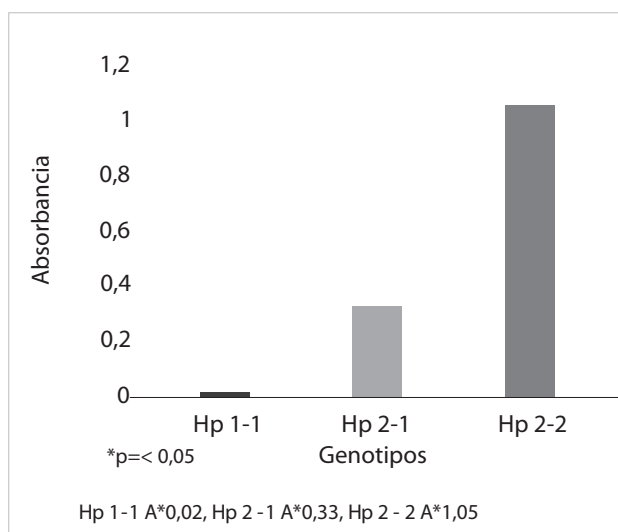
La interpretación de resultados se realizó mediante la gama O.D. y el tipo de Hp en la muestra se determinó usando los siguientes valores de referencia (OD menor a 0.2 Hp 1-1, OD 0,2 y corte calculado Hp 2-1, OD con un corte mayor que el calculado Hp 2-2).

El análisis estadístico se realizó utilizando ANOVA, análisis de datos (Estadística descriptiva, análisis de varianza de un factor)- Excel 2016 considerándose representativo una estimación de  $p < 0,05$ .

### Resultados

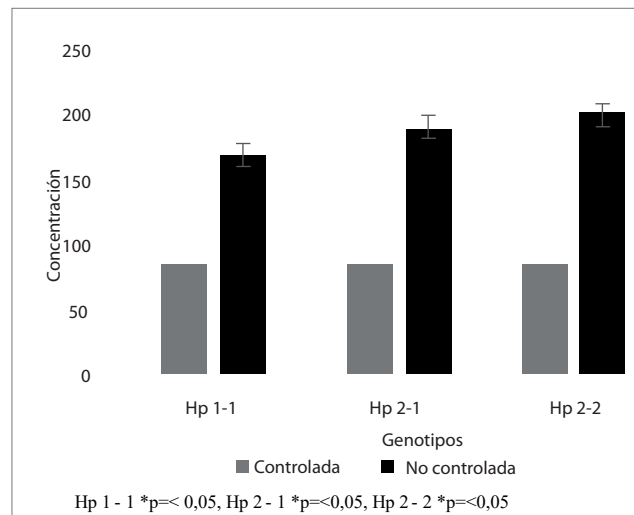
Esta investigación determino los diferentes genotipos de Hp de acuerdo a sus absorbancias en pacientes diabéticos, los resultados fueron los siguientes: Hp 1-1 absorbancia (0,02), Hp 2-1 absorbancia (0,33), Hp 2-2 absorbancia (1,05); estos resultados se muestran en la Figura 1. En cuanto a la relación entre la concentración de glicemia y la frecuencia de los

**Figura 1.** Clasificación de los diferentes tipos de haptoglobina de acuerdo a sus absorbancias en pacientes diabéticos.



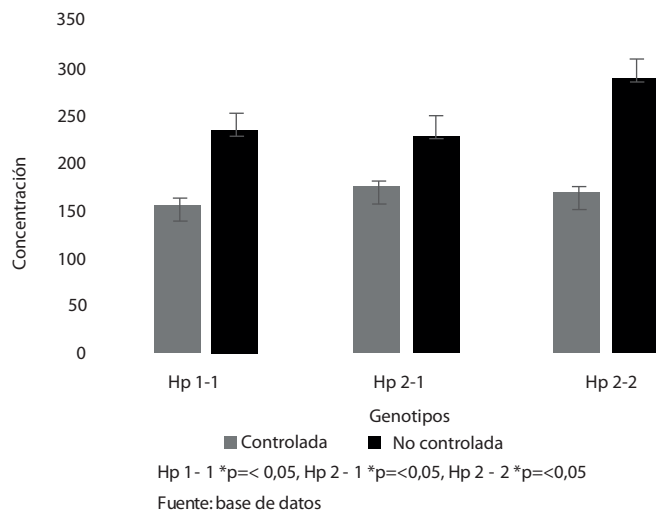
Fuente: base de datos

**Figura 2.** Clasificación de los diferentes tipos de haptoglobina según las concentraciones de glicemia en pacientes diabéticos.

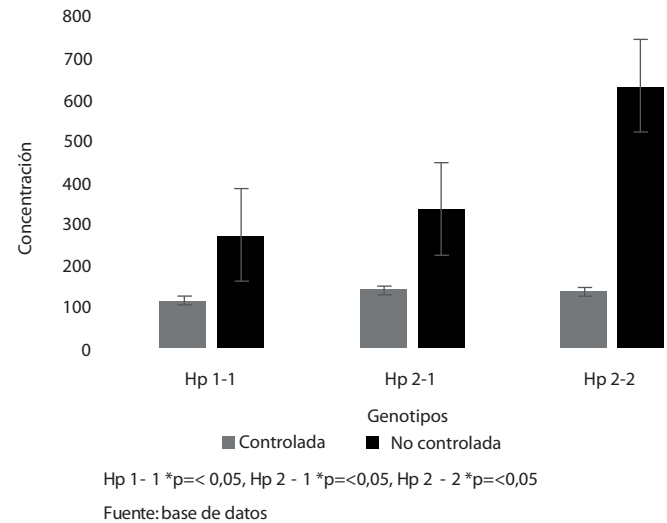


Fuente: base de datos

**Figura 3.** Clasificación de los diferentes tipos de haptoglobina según las concentraciones de colesterol en pacientes diabéticos.



**Figura 4.** Clasificación de los diferentes tipos de haptoglobina según las concentraciones de triglicérido en pacientes diabéticos.



diferentes genotipos de Hp tenemos que en aquellos pacientes diabéticos controlados el genotipo de Hp 1-1 (87 mg/dl ±10), el genotipo Hp 2-1 (88 mg/dl ±6) y el genotipo Hp 2-2 (89 mg/dl ±3), en aquellos pacientes diabéticos no controlados el genotipo Hp 1-1 (171 mg/dl ±66), el genotipo Hp 2-1 (191 mg/dl ±94) y el genotipo Hp 2-2 (201 mg/dl ±107) (Tabla 1).

La relación entre el número de pacientes y la frecuencia que presentan los diferentes genotipos de Hp según la edad (46 a 88 años) y género (Femenino-Masculino) fue la siguiente: Hp 1-1 (65±7), Hp 2-1 (66±8), Hp 2-2 (66±9).

La clasificación de los diferentes genotipos de Hp según las concentraciones de glicemia en pacientes diabéticos fue la siguiente para Hp 1-1 \*p=<0,05, Hp 2-1 \*p=<0,05, Hp 2-2 \*p=<0,05 (Figura 2).

En cuanto a la concentración de colesterol y la frecuencia de los diferentes genotipos de Hp, en los pacientes diabéticos controlados el genotipo Hp 1-1 (159 mg/dl ±22), el genotipo Hp 2-1 (178 mg/dl ±45) y el genotipo Hp 2-2 (171 mg/dl ±19), en aquellos pacientes diabéticos no controlados el genotipo Hp 1-1 (237 mg/dl ±36), el genotipo Hp 2-1 (232 mg/dl ±16) y el genotipo Hp 2-2 (292 mg/dl ±30) (Tabla 2). Los diferentes

genotipos de Hp según las concentraciones de Colesterol en pacientes diabéticos fue la siguiente: Hp 1-1 \*p=<0,05, Hp 2-1 \*p=<0,05, Hp 2-2 \*p=<0,05. (Figura 3).

La concentración de HDL y frecuencia según los diferentes genotipos de Hp fue la siguiente, para los pacientes diabéticos controlados: Hp 1-1 (35 mg/dl ±3), Hp 2-1 (36 mg/dl ±4), Hp 2-2 (35 mg/dl ±4) y para los pacientes diabéticos no controlados fue Hp 1-1 (25 mg/dl ±3), Hp 2-1 (26 mg/dl ±3), Hp 2-2 (23 mg/dl ±3) (Tabla 3A). Para la fracción del LDL y frecuencia según los diferentes genotipos de Hp fue la siguiente en pacientes diabéticos controlados: Hp 1-1 (115 mg/dl ±17), Hp 2-1 (118 mg/dl ±17), Hp 2-2 (109 mg/dl ±35) y en aquellos pacientes diabéticos no controlados Hp 1-1 (180 mg/dl ±22), Hp 2-1 (184 mg/dl ±58), Hp 2-2 (271 mg/dl ±29) (Tabla 3 B). Por último, para la concentración de VLDL y frecuencia según los diferentes genotipos de Hp fue la siguiente en aquellos pacientes diabéticos controlados: Hp 1-1 (23 mg/dl ±7), Hp 2-1 (28 mg/dl ±6), Hp 2-2 (28 mg/dl ±6) y en aquellos pacientes diabéticos no controlados: Hp 1-1 (55 mg/dl ±10), Hp 2-1 (67 mg/dl ±38), Hp 2-2 (127 mg/dl ±69) (Tabla 3C).

**Tabla 1.** Concentración de glicemia y frecuencia de los diferentes tipos de haptoglobina.

| Genotipo | Glicemia        |     |            |                     |                        |      |            |                     |
|----------|-----------------|-----|------------|---------------------|------------------------|------|------------|---------------------|
|          | Glicemia normal |     |            |                     | Glicemia no controlada |      |            |                     |
|          | Media           | DS  | Frecuencia | Número de pacientes | Media                  | DS   | Frecuencia | Número de pacientes |
| Hp 1-1   | 87              | ±10 | 6%         | 5                   | 171                    | ±66  | 32%        | 24                  |
| Hp 2-1   | 88              | ±6  | 3%         | 2                   | 191                    | ±94  | 47%        | 36                  |
| Hp 2-2   | 89              | ±3  | 3%         | 2                   | 201                    | ±107 | 9%         | 7                   |

Fuente: base de datos

**Tabla 2.** Concentración de colesterol y la frecuencia de los diferentes genotipos de haptoglobina.

| Genotipo | Colesterol        |     |            |                     |                          |     |            |                     |
|----------|-------------------|-----|------------|---------------------|--------------------------|-----|------------|---------------------|
|          | Colesterol normal |     |            |                     | Colesterol no controlada |     |            |                     |
|          | Media             | DS  | Frecuencia | Número de pacientes | Media                    | DS  | Frecuencia | Número de pacientes |
| Hp 1-1   | 159               | ±22 | 29%        | 22                  | 237                      | ±36 | 9%         | 7                   |
| Hp 2-1   | 178               | ±45 | 33%        | 25                  | 232                      | ±16 | 17%        | 13                  |
| Hp 2-2   | 171               | ±19 | 9%         | 7                   | 292                      | ±30 | 2%         | 2                   |

Fuente: base de datos

En cuanto a la relación entre la concentración de triglicéridos y frecuencia según los diferentes genotipos de Hp fue la siguiente en aquellos pacientes diabéticos controlados: Hp 1-1 (118 mg/dl ±36), Hp 2-1 (143 mg/dl ±31), Hp 2-2 (140 mg/dl ±30) y en pacientes diabéticos no controlados Hp 1-1 (275 mg/dl ±50), Hp 2-1 (338 mg/dl ±189), Hp 2-2 (635 mg/dl ±347) (Tabla 4).

En cuanto a la distribución de los diferentes tipos de Hp según las concentraciones de triglicéridos en pacientes diabéticos fue la siguiente: Hp 1-1 \*p<0,05, Hp 2-1 \*p<0,05, Hp 2-2 \*p<0,05. (Figura 4).

## Discusión

De acuerdo a diversos estudios epidemiológicos longitudinales el genotipo Hp 2-2 presente en pacientes diabéticos está estrechamente relacionado con el riesgo de sufrir una ACV<sup>33</sup>, en este estudio, el 12% de los pacientes estudiados presento el genotipo Hp 2-2 y por lo tanto un alto riesgo de sufrir una ACV, versus el genotipo Hp 2-1 que fue el que se presentó en mayor frecuencia, un 50% del total de nuestros pacientes estudiados.

La concentración de glicemia en pacientes diabéticos Hp 2-2 no controlados fue de 201 mg/dl ±107, mientras

**Tabla 3 A, B y C.** Concentración de HDL, LDL, VLDL y frecuencia según los diferentes genotipos de haptoglobina.

| Genotipo | HDL        |    |            |                     |                   |    |            |                     |
|----------|------------|----|------------|---------------------|-------------------|----|------------|---------------------|
|          | HDL normal |    |            |                     | HDL no controlada |    |            |                     |
|          | Media      | DS | Frecuencia | Número de pacientes | Media             | DS | Frecuencia | Número de pacientes |
| Hp 1-1   | 35         | ±3 | 26%        | 20                  | 25                | ±3 | 12%        | 9                   |
| Hp 2-1   | 36         | ±4 | 28%        | 21                  | 26                | ±3 | 22%        | 17                  |
| Hp 2-2   | 35         | ±4 | 6%         | 5                   | 23                | ±3 | 5%         | 4                   |

| Genotipo | LDL        |     |            |                     |                   |     |            |                     |
|----------|------------|-----|------------|---------------------|-------------------|-----|------------|---------------------|
|          | LDL normal |     |            |                     | LDL no controlada |     |            |                     |
|          | Media      | DS  | Frecuencia | Número de pacientes | Media             | DS  | Frecuencia | Número de pacientes |
| Hp 1-1   | 115        | ±17 | 30%        | 23                  | 180               | 22± | 8%         | 6                   |
| Hp 2-1   | 118        | ±17 | 36%        | 27                  | 184               | 58± | 14%        | 11                  |
| Hp 2-2   | 109        | ±35 | 9%         | 7                   | 271               | 29± | 3%         | 2                   |

| Genotipo | VLDL        |    |            |                     |                    |     |            |                     |
|----------|-------------|----|------------|---------------------|--------------------|-----|------------|---------------------|
|          | VLDL normal |    |            |                     | VLDL no controlada |     |            |                     |
|          | Media       | DS | Frecuencia | Número de pacientes | Media              | DS  | Frecuencia | Número de pacientes |
| Hp 1-1   | 23          | ±7 | 28%        | 21                  | 55                 | ±10 | 10%        | 8                   |
| Hp 2-1   | 28          | ±6 | 33%        | 25                  | 67                 | ±38 | 17%        | 13                  |
| Hp 2-2   | 28          | ±6 | 8%         | 6                   | 127                | ±69 | 4%         | 3                   |

Fuente: base de datos

**Tabla 4.** Relación entre la concentración de triglicérido y frecuencia según los diferentes genotipos de haptoglobina.

| Genotipo | Triglicérido        |     |            |                     |                            |      |            |                     |
|----------|---------------------|-----|------------|---------------------|----------------------------|------|------------|---------------------|
|          | Triglicérido normal |     |            |                     | Triglicérido no controlada |      |            |                     |
|          | Media               | DS  | Frecuencia | Número de pacientes | Media                      | DS   | Frecuencia | Número de pacientes |
| Hp 1-1   | 118                 | ±36 | 28%        | 21                  | 275                        | ±50  | 1%         | 8                   |
| Hp 2-1   | 143                 | ±31 | 33%        | 25                  | 338                        | ±189 | 17%        | 13                  |
| Hp 2-2   | 140                 | ±30 | 8%         | 6                   | 635                        | ±347 | 4%         | 3                   |

Fuente: base de datos

que en los otros dos genotipos la concentración fue menor para Hp 2-1 fue de 191 mg/dl  $\pm$ 94 y para Hp 1-1 fue de 171 mg/dl  $\pm$ 66. Dalaan et al., reporto que en aquellos pacientes con genotipo Hp 2-2 presentaban glicemias elevadas<sup>1</sup>. En contraste en aquellos pacientes no diabéticos este complejo Hp-Hb se absorbe a través de los osteoclastos por el receptor CD 163<sup>34</sup>. Cuando la Hp es de genotipo 2-2, este CD 163 del osteoclasto actúa de forma insuficiente en consecuencia se tiene una gran cantidad del complejo Hp-Hb, este complejo oxida el HDL, de modo que impide que supervise el transporte reverso del colesterol y por lo tanto disminuye su función antioxidativa e interfiere de manera anormal en los niveles de colesterol<sup>34</sup>. El 2% de pacientes con genotipo Hp 2-2 presento un hipercolesterolemia marcada 292 mg/dl  $\pm$ 30, a diferencia de pacientes con el genotipo Hp 2-1 fue de 232 mg/dl  $\pm$ 16 y aquellos pacientes con genotipo Hp 1-1 fue de 237 mg/dl  $\pm$ 36 en los cuales los niveles de colesterol si se encuentran elevados, pero no significativamente como en los pacientes con genotipo Hp 2-2, similares resultados ya fueron reportados debido a que el transporte del colesterol se encuentra afectado<sup>34</sup>. Al ser la fracción HDL es un controlador inverso de los niveles de colesterol, en pacientes con el genotipo Hp 2-2 se reduce la función del HDL por lo tanto reduce su función antioxidante<sup>34</sup>. Este aumento de la oxidación de las lipoproteínas por los complejos Hp 2-2 / Hb contribuye al desarrollo de complicaciones vasculares en

los diabéticos<sup>34</sup>. Respecto a los niveles de HDL-Colesterol en pacientes no controlados el genotipo Hp2-2 fue de 23 mg/dl  $\pm$ 3, Hp 2-1 fue de 26 mg/dl  $\pm$ 3 y Hp 1-1 fue de 25 mg/dl  $\pm$ 3 y en aquellos pacientes controlados el genotipo Hp2-2 fue de 35 mg/dl  $\pm$ 4, el genotipo Hp 2-1 fue de 36 mg/dl  $\pm$ 4 y el genotipo Hp 1-1 fue de 35 mg/dl  $\pm$ 3 no se encontraron diferencias significativas. Por lo tanto, en este estudio la presencia del genotipo Hp 2-2 tiene una estrecha relación con los niveles significativamente elevados de LDL en pacientes diabéticos no controlados como ha sido reportado previamente (34); en los pacientes diabéticos con genotipo Hp 2-2 la concentración de LDL fue de 271 mg/dl  $\pm$ 29 significativamente elevada en comparación con los otros dos genotipos Hp 2-1 (184 mg/dl  $\pm$ 58) y genotipo Hp 1-1 (180 mg/dl  $\pm$ 8).

En cuanto a la concentración de triglicéridos y de VLDL en los pacientes diabéticos no controlados con genotipo Hp 2-2 fue significativamente elevada (635 mg/dl  $\pm$ 347 y 127 mg/dl  $\pm$ 69) en comparación con los otros dos genotipos; para la Hp 2-1 (338 mg/dl  $\pm$ 189 y 67 mg/dl  $\pm$ 38) y para la Hp 1-1 (275 mg/dl  $\pm$ 50 y 55 mg/dl  $\pm$ 10). Por lo tanto la presencia del genotipo Hp 2-2 tiene una estrecha relación con los niveles elevados de triglicéridos en pacientes diabéticos no controlados en comparación con los otros dos genotipos como ha sido reportado previamente<sup>36</sup>.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

- Jelena PS. Genotipos de haptoglobina y haptoglobina en diabetes: ¿una bala de plata para identificar a los pacientes que responden a la terapia antioxidante? *European Society of Cardiology*. 2018; 25(14): 1498-1501. Disponible en: [https://www.fundacionidis.com/uploads/eventos/6\\_vitro-haptoglobina.pdf](https://www.fundacionidis.com/uploads/eventos/6_vitro-haptoglobina.pdf)
- Bradley FB, Amy LD. Atención médica de precisión para pacientes diabéticos tipo 2 mediante la implementación de genotipado con haptoglobina. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198642/>
- ¿Qué es la diabetes?. NIH. 2016. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es>.
- Hayes-Dorado JP. Diabetes mellitus tipo 1. *Rev Bol Ped*. 2008; 47(2):90-96. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752008000200006](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752008000200006)
- Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Española de Cardiología*. 2002; 55(5):528-38. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-clasificacion-patogenia-diabetes-mellitus-articulo-13031154>
- Rivera NF. DIABETES TIPO 1. *GALENUS*. 2014; 49(6). Disponible en: <https://www.galenusrevista.com/?Diabetes-tipo-1>
- El diagnóstico de la diabetes e información sobre la prediabetes. 2015. Disponible en: <http://archives.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diagnostico.html>.
- Autoanticuerpos relacionados con la diabetes. *LabtestOnline*. 2019. Disponible en: <https://www.labtestonline.es/tests/autoanticuerpos-relacionados-con-la-diabetes>.
- Diabetes tipo 1 - Diagnóstico y tratamiento. Mayo Clinic. 2017. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-1-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20353017>.
- Prieto Valtueña JY. La clínica y el laboratorio. 21st ed. España: ELSEVIER MASSON. 2010. Disponible en: [https://www.academia.edu/42147056/Balcells\\_La\\_Cl%C3%ADnica\\_y\\_el\\_Laboratorio](https://www.academia.edu/42147056/Balcells_La_Cl%C3%ADnica_y_el_Laboratorio)
- Willian N, Kelly M. *Medicina Interna-2* tomos. 1st ed. Argentina: Panamericana medica. 1990. Disponible en: [https://books.google.com.bo/books/about/Medicina\\_interna.html?id=ouIAE-zahQ4C&redir\\_esc=y](https://books.google.com.bo/books/about/Medicina_interna.html?id=ouIAE-zahQ4C&redir_esc=y)
- Diabetes. *CuidatePlus*. 2018. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/medicina-interna/diabetes.html>
- En 2016 se registraron 138.124 casos de diabetes. INE. 2017. Disponible en: <https://www.ine.gov.bo/>

- index.php/principales-indicadores/item/2203-en-2016-se-registraron-138-124-casos-de-diabetes.
14. En Bolivia cada año se reportan más de 70.000 nuevos. Los Tiempos. 2018. Disponible en: <https://www.lostiempos.com/actualidad/pais/20181114/bolivia-cada-ano-se-reportan-mas-70000-nuevos-casos-personas-diabetes>.
15. Salud OMDL. ¿ Que son las enfermedades cardiovasculares? . 2019. Disponible en: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/es/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/).
16. Saludable V. Enfermedades cardiovasculares;Definición;Viva Saludable-Un. 2019. Disponible en: <https://www.vivasaludable.org/know-your-risks/cardio-definition.php>.
17. Michael A. Chen MPoMoC. MedlinePlus. 2018. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000759.htm>
18. Enfermedad Cardíaca - Diagnóstico y tratamiento. Mayo Clinic. 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-disease/diagnosis-treatment/drc-20353124>.
19. Análisis de sangre para enfermedades cardíacas. Mayo Clinic. 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-disease/in-depth/heart-disease/art-20049357>.
20. Enfermedades cardiovasculares. OMS. 2017 Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
21. lab. W. Haptogloblin-Wiener lab. 2000. Disponible en :[http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/haptogloblin\\_turbitest\\_aa\\_sp.pdf](http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/haptogloblin_turbitest_aa_sp.pdf).
22. Haptoglobina-Test. 2014. Disponible en: <https://www.farestaie.com/cd-interpretacion/te/bc/213.htm>.
23. Asturias SdSdpd. Prueba "HAPTOGLOBINA" - HUCA HUCA. Disponible en: <http://www.laboratoriomedicina-huca.es/es/catalogo-pruebas/bioquimica-clinica/haptoglobina>.
24. IvonneVC. Metabolismo de proteínas. Revistas Bolivianas. APG. 2014. Disponible en: [https://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014000200003&lng=pt&nr m=iso](https://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000200003&lng=pt&nr m=iso)
25. Técnica ELISA. Webconsultas. 2018. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/elisa-13695>.
26. ELISA: ¿QUÉ ES? ¿EN QUÉ CONSISTE? ¿CUÁLES SON LOS DISTINTOS TIPOS DE ESTE ENSAYO Y EN QUÉ SE DIFERENCIAN?. AllScience. 2019. Disponible en: <https://www.e-allscience.com/blogs/news/elisa-que-es-en-que-consiste-cuales-son-los-distintos-tipos-de-este-ensayo-y-en-que-se-diferencian>.
27. Tipos de ELISA ¿Conoces las diferencias?. BioTech. 2019. Disponible en: <http://biotech-spain.com/es/articulos/tipos-de-elisa-conoces-las-diferencias/>.
28. Ochoa RE. TÉCNICAS INMUNOENZIMÁTICAS PARA ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS Y ESTUDIOS INMUNOEPIDEMIOLÓGICOS. Habana: FINLAY. 2012. Disponible en: <https://www3.paho.org/cub/dmdocuments/PubFINLAY-LIBROTecImmunoParaECLinVacunas2012.pdf>
29. Donat's C. Estandarización de la prueba de ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos IgG en sueros de humanos para el virus Phlebotomus fever. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/1276>
30. Rubio-Campal F, García B. Técnicas de inmunodiagnóstico. Parainfo. 2016. Disponible en: <https://www.parainfo.es/catalogo/9788497329934/tecnicas-de-inmunodiagnostico>
31. Levy MVaAP. ¿ Es hora de evaluar el genotipo de Haptoglobina para evaluar el perfil de riesgo cardiovascular y la respuesta de la terapia con vitamina E en pacientes con diabetes? NIH Public Access. 2012 Junio.
32. Haptoglobina. Nefrol. 2018. Disponible en: <http://www.haptoglobina.com/diabetes%20y%20haptoglobina>.
33. Amor AJ, Canivell S, Oriola J. Genotipo de la haptoglobina y riesgo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1: estudio en población española. Revista Nefrología. 2014;34(2):212-5. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952014000200009](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952014000200009)
34. Genotipado de haptoglobina. Vitro. Disponible en: [https://www.fundacionidis.com/wp-content/agenda/6\\_vitro-haptoglobina.pdf](https://www.fundacionidis.com/wp-content/agenda/6_vitro-haptoglobina.pdf).
35. Børresen AL, Leren T. Effect of Haptoglobin Subtypes on Serum Lipid Levels. Hum Hered. 1987;37(3):150-6. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/153693>
36. Asleh R BSLAyc. Trabajos Distinguidos Diabetes. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2008;57(10):2794-2800. Disponible en: [https://www.siicsalud.com/pdf/td\\_diabetes\\_8\\_5\\_81418.pdf](https://www.siicsalud.com/pdf/td_diabetes_8_5_81418.pdf)