

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE TESIS
FASE III

INFORME FINAL

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA PARA LA DETECCION TEMPRANA DE
ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS, EN
FAMILIARES EN PRIMER GRADO DE CONSANGUINIDAD DE
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.
ESTUDIO DESCRIPTIVO TRANSVERSAL EN FAMILIARES DE
PACIENTES DIABÉTICOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA
DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.
JULIO A SEPTIEMBRE DE 2000.

LISSETTE CARMELY TORRES SALAZAR
9413484
ASESOR: DRA. NARDA GUERRERO
REVISOR: DRA. MAYRA CIFUENTES

INDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA	3
III. JUSTIFICACIÓN	6
IV. OBJETIVOS	8
V. MARCO TEORICO	9
VI. MATERIAL Y METODOS	38
VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	47
VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	56
IX. CONCLUSIONES	62
X. RECOMENDACIONES	64
XI. RESUMEN	65
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	66
XIII. ANEXOS	71

I. INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus (D.M.) tipo 2 es la enfermedad endócrina más frecuente⁽¹⁵⁾ constituyendo el 90-95% de todos los casos de Diabetes y se estima que la mitad permanecen sin ser diagnosticados⁽¹¹⁾. Es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas. El aumento de personas con obesidad, modos de vida sedentarios, junto al envejecimiento de la población en todos los países, ha colocado a la diabetes en primer plano entre las preocupaciones de salud pública en América⁽²⁶⁾.

En los últimos años, equipos de atención primaria en salud han tomado medidas en la detección y tratamiento de pacientes con D. M. tipo 2, por su mayor prevalencia, pluripatología y factores de riesgo asociados. Existen personas que por ciertos factores son consideradas con alto riesgo de padecer D. M. entre los que se encuentran: Personas mayores de 40 años, familiares de diabéticos tipo 2 en primer grado de consanguinidad, obesos, hipertensos y con antecedente de dislipidemia, tabaquismo y sedentarismo.

La D.M. produce complicaciones crónicas, como polineuropatía, nefropatía y ceguera en adultos. La detección precoz en personas asintomáticas podría prevenir o retrasar sus complicaciones. Los beneficios potenciales de la detección precoz están basados en la evidencia de que la mayoría de las complicaciones de la Diabetes están directamente relacionadas con la duración y severidad de la hiperglicemia.

La hemoglobina glucosilada A_{1C} es el componente mayoritario de la hemoglobina A_1 , el cual aumenta en la diabetes mal controlada, ha sido utilizada para el seguimiento y control del paciente diabético ya que proporciona información sobre el nivel de glucosa unida a la hemoglobina en las 6-12 semanas anteriores a la toma de la muestra⁽¹⁵⁾. En estudios realizados se ha demostrado que una glicosilación avanzada participa en la patogenia de la D.M. tipo 2, por lo que el nivel de hemoglobina glucosilada es considerado un parámetro importante ya que es un factor predictor de las complicaciones micro o macrovasculares de la D. M⁽¹⁰⁾.

En América y España han demostrado que la determinación porcentual de la hemoglobina glucosilada es una alternativa válida para la detección temprana de individuos con alteración del metabolismo de los carbohidratos. En nuestro medio no se contaba con información sobre la utilidad de la hemoglobina glucosilada en la detección temprana de alteración del metabolismo de los carbohidratos en individuos familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes diabéticos tipo 2 con factores de riesgo asociados, por lo que este estudio cobra importancia debido a que las complicaciones de la D. M. tipo 2 producen un impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen, por lo que es necesario un diagnóstico temprano para prevenir las mismas.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus (D.M.) es la enfermedad endocrina más frecuente⁽¹⁵⁾. Es causada por un déficit (completo o no) de la secreción o acción de la insulina⁽⁹⁾. la cual es una hormona producida en las Células Beta que se encuentran en los islotes de Langerhans del páncreas. Su función principal es captar, almacenar y promover la utilización de la glucosa por los tejidos del cuerpo^(9, 12).

Esta enfermedad actualmente constituye un problema de salud pública y se estima que 15.7 millones de personas presentan esta patología de las cuales la tercera parte de ellas no están diagnosticadas⁽¹⁹⁾, por lo que existe especial interés en identificar a los pacientes con riesgo de desarrollarla⁽⁵⁾.

Los síntomas de la D. M. inician en forma gradual y el diagnóstico suele hacerse en un análisis de laboratorio a través de la glicemia en ayunas y la prueba de tolerancia oral a la glucosa. El diagnóstico no es difícil cuando produce síntomas como diuresis osmótica, polidipsia, poliuria y polifagia asociada a hiperglicemia y lo mismo sucede cuando un paciente asintomático tiene únicamente elevación persistente de la concentración de la glucosa en sangre en ayunas⁽⁵⁾. El problema surge en pacientes que no presentan síntomas y que por una u otra razón son considerados posibles diabéticos pero que tienen una glicemia normal en ayunas⁽¹⁵⁾.

Lo más temido de la D. M. son sus complicaciones a mediano y largo plazo, afectando principalmente ojos, riñones, sistema nervioso y vasos sanguíneos⁽¹⁵⁾. Se ha comprobado a través de estudios realizados que existe una relación entre hiperglicemia y enfermedad microvascular⁽²⁰⁾. Las principales complicaciones microvasculares en diabéticos son la retinopatía y nefropatía, constituyendo las causas principales de morbilidad y mortalidad en la D. M.⁽¹⁰⁾. Se han propuesto un sin número de mecanismos para poder explicar los efectos perjudiciales de la hiperglicemia, la cual se asocia a anomalías en la composición lipoproteica de conocidos efectos aterogénicos, modificando la hemostasia, fibrinólisis, la función plaquetaria y del endotelio. Así mismo los productos finales de

la glucosilación avanzada participan en la patogenia de las complicaciones vasculares diabéticas^(10, 22).

Se admite que un control inadecuado de la glicemia, reflejada en la hemoglobina glucosilada, es un importante factor de predicción de las complicaciones micro o macrovasculares de la D. M.⁽¹⁰⁾. En estos pacientes, la determinación porcentual de la hemoglobina glucosilada se ha utilizado como parámetro en el control de la glicemia, con el fin de mantener la misma lo más cercano a lo normal y evitar la hiperglicemia responsable del desarrollo de complicaciones inmediatas, mediatas y tardías⁽¹⁸⁾. La utilización de la hemoglobina glucosilada se basa en que las proteínas del suero pueden unirse a los carbohidratos por reacciones no enzimáticas irreversibles. Dicho compuesto proteína-azúcar subsiste durante toda la vida de la sustancia proteica y solo desaparece con su degradación⁽³⁴⁾. Debido a que la hemoglobina se encuentra en los eritrocitos y estos viven 120 días en promedio, se estima que la hemoglobina glucosilada constituye un índice del nivel de concentración de glucosa sanguínea de 6 -12 semanas antes de la medición^(15,16).

En Mar de Plata Argentina fue realizado un estudio sobre la utilización de la hemoglobina glucosilada en la detección de individuos diabéticos, comparando la prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glucosilada en la pesquisa de dichos pacientes, concluyendo que la hemoglobina glucosilada es una alternativa válida frente a la prueba de tolerancia oral a la glucosa⁽³⁰⁾. Así mismo en el Hospital Clínica Provincial de la Universidad de Barcelona, España, se realizó otro estudio sobre la utilidad de la hemoglobina glucosilada en la detección de tolerancia anormal a la glucosa en 111 familiares de pacientes con D. M. tipo 2, llegando a la conclusión de que la hemoglobina glucosilada en familiares de diabéticos tipo 2 puede ser muy útil para identificar a sujetos con alta probabilidad de presentar una tolerancia anormal a la glucosa⁽⁵⁾. En la Universidad de Medicina y Ciencia de los Angeles, California, Estados Unidos, realizaron un estudio llamado NHANES III DATA relacionando la glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glucosilada, donde detectaron individuos con glucosilación excesiva pero con moderada elevación de la glicemia en ayunas (110-139 mg/dl), a quienes se les colocó en la categoría de intolerancia a la glucosa. En dicho estudio Rohlfing y cols. sugieren que la hemoglobina glucosilada es sensible y específica en la detección de diabetes mellitus⁽²²⁾.

En nuestro medio se conoce poco sobre la hemoglobina glucosilada, hasta el momento no se había realizado ningún estudio orientado a determinar su utilidad como valor de referencia en la detección temprana de alteración en el metabolismo de los carbohidratos, surgiendo así la siguiente interrogante: ¿Es útil la hemoglobina glucosilada para la detección temprana de alteración de los carbohidratos en individuos familiares de pacientes diabéticos en primer grado de consanguinidad, con factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2?

III. JUSTIFICACION

La Diabetes Mellitus tipo 2, es una enfermedad crónica que afecta a gran número de personas, representando un notable problema de salud pública^(9, 12). Es causa de altos índices de morbilidad y se ha demostrado que se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad. Por la magnitud del problema es importante la prevención, el diagnóstico y control de la Diabetes Mellitus⁽³⁾, por lo que se consideró necesario identificar a las personas con factores de riesgo para desarrollarla⁽⁵⁾.

Se ha visto un aumento de su prevalencia cuando se trata de personas mayores de 45 años, antecedente familiar de Diabetes Mellitus tipo 2, obesos (índice de masa corporal >27), personas con dislipidemias e hipertensión arterial^(3,15).

Para su diagnóstico se ha descrito la tríada clásica: poliuría, polidipsia y polifagia⁽¹⁵⁾, sin embargo aproximadamente 30-50% de las personas desconocen su enfermedad por no presentar síntomas⁽³⁾. Existen pacientes que son considerados posibles diabéticos por sus factores de riesgo, pero presentan una glicemia normal en ayunas⁽¹⁵⁾.

Se sabe que del 10 al 20% de pacientes con Diabetes Mellitus presentan nefropatía y retinopatía antes de alcanzar un nivel de glucosa mayor de 140 mg/dl⁽¹⁹⁾. La hemoglobina glucosilada es un factor de predicción importante de las complicaciones micro o macrovasculares de la Diabetes Mellitus⁽¹⁰⁾. En estudios realizados en Argentina, Estados Unidos y España sobre la hemoglobina glucosilada consideran que es una alternativa válida para la detección de individuos con alteración en el metabolismo de los carbohidratos^(5, 22, 30).

En nuestro medio la Diabetes Mellitus se ha convertido en una patología frecuente, lo que puede estar asociado al progresivo envejecimiento poblacional, a aspectos socioculturales y al estilo de vida de las personas.

Debido a que las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus influyen de manera importante en la calidad de vida de los pacientes, debe realizarse un diagnóstico temprano para poder prevenir las mismas. La hemoglobina glucosilada nos da información sobre los niveles de glicemia de 6-12 semanas previo a la toma de la muestra^(15,16). Este prueba de laboratorio podría ser utilizada como un parámetro para la detección temprana de individuos con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por lo que considero importante la realización de este estudio en familiares de pacientes diabéticos tipo 2, con factores de riesgo para Diabetes Mellitus. De esta manera se podrían tomar medidas para minimizar la incidencia de complicaciones crónicas y prevenir un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con Diabetes Mellitus⁽³⁾.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

Comprobar la utilidad de la hemoglobina glucosilada para la detección temprana de personas con alteración en el metabolismo de los carbohidratos en familiares en primer grado de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, en el Hospital General San Juan de Dios durante el período de julio a septiembre del año 2000.

B. ESPECIFICOS

1. Identificar en los hijos de diabéticos tipo 2, los factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2.
2. Determinar los niveles de hemoglobina glucosilada, glicemia basal en ayunas y tolerancia oral a la glucosa en los hijos de diabéticos tipo 2, con o sin factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2.
3. Correlacionar los niveles de hemoglobina glucosilada, glicemia basal en ayunas y tolerancia oral a la glucosa.

V. MARCO TEORICO

A. DIABETES MELLITUS

1. Definición

La Diabetes Mellitus es un cuadro crónico que se caracteriza por alteración del metabolismo de la glucosa y la aparición tardía de complicaciones vasculares y neuropáticas^(4,9,15).

El término Diabetes Mellitus se aplica a un grupo de alteraciones metabólicas que presentan mecanismos patógenos diferentes, presentando como denominador común la hiperglicemia crónica acompañada de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Dicho trastorno se vincula con la deficiencia (completa o no) de la secreción o acción de la insulina^(4,9,32). La insulina es una hormona que se produce en las Células Beta, localizadas en los Islotes de Langerhans del páncreas⁽¹⁴⁾. La insulina permite la captación, almacenamiento y utilización de la glucosa por los tejidos del cuerpo^(9,14,22). La falta de dicha hormona interviene en forma primaria en las alteraciones metabólicas propias de la diabetes y la hiperglicemia, al mismo tiempo actúa en forma decisiva en la aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad⁽⁴⁾.

2. Clasificación

La clasificación clásica de la Diabetes Mellitus propuesta en 1979 por la National Diabetes Data Group (NDDG) y aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980, actualmente vigente⁽¹⁶⁾, se basa en la dependencia o no de la insulina. La diabetes tipo 1, incluye los cuadros con dependencia de insulina tanto idiopáticos como de origen inmune, la tipo 2 (de aparición tardía) caracterizada por resistencia o deficiencia parcial de insulina, las de tipo 3 que engloban diabetes específicas debidas a defectos genéticos y la tipo 4 o diabetes gestacional^(4, 33).

En julio de 1997 un comité de expertos patrocinados por la American Diabetes Association (ADA) publicó en la revista Diabetes Care la nueva propuesta de clasificación, y en julio de 1998 fue publicado en la revista Diabetic Medicine el informe provisional de la OMS en donde apoyan dichos cambios⁽¹⁸⁾. La nueva clasificación, obedece a las posibles causas de la enfermedad, es decir, es fundamentalmente etiológica^(7,18).

Según la nueva clasificación :

- a. La D.M. tipo 1, se caracteriza por destrucción de las células beta, llevando a una deficiencia absoluta de insulina⁽⁷⁾.

Se subdivide en:

- i. D.M. mediada por inmunidad, que resulta de la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas⁽⁷⁾.
 - ii. D.M. Idiopática, es la enfermedad cuya etiología se desconoce⁽⁷⁾.
- b. La D.M. tipo 2, se designa para individuos que tienen resistencia a la insulina y usualmente deficiencia relativa (no absoluta) de insulina^(7,18).
- c. Homeostasis a la glucosa alterada, denominada "glucosa en ayuno alterada" (GAA), definida como una glucosa plasmática en ayuno igual o mayor a 110 mg/dl pero menor a 126 mg/dl. El estado denominado "tolerancia oral a la glucosa alterada" (TGA) se define como un valor de la prueba de tolerancia a la glucosa oral igual o mayor a 140 mg/dl pero menor a 200 mg/dl. Tanto la GAA y TGA son estados intermedios entre lo normal y la diabetes⁽⁷⁾.
- d. D.M. gestacional, se refiere a la detección de valores altos de glucosa que se hace por primera vez durante el embarazo^(4,7).

B. DIABETES MELLITUS TIPO 2

1. Epidemiología

La D.M. tipo 2 constituye el 90-95% de todos los casos de diabetes, mientras que la D.M. tipo 1 representa el 5-10%⁽¹¹⁾.

El aumento de la prevalencia de obesidad y modos de vida sedentarios, junto con el envejecimiento de la población de todos los países, ha ayudado a colocar a la diabetes en primer plano entre las preocupaciones de salud pública en América. Casi todos los pacientes afectados tienen D.M. tipo 2, que es la forma estrechamente vinculada al estilo de vida y por lo tanto prevenible^(3,11,26).

Se cree que la prevalencia de D.M. tipo 2 varía de 1.4% en la población indígena mapuche de Chile a 17.9% en adultos de Jamaica. Las máximas tasas de prevalencia e incidencia de la enfermedad de tipo 2 en el mundo, se han documentado en la población indígena pima de Arizona, donde la mayoría de los adultos padecen la enfermedad⁽²⁶⁾.

A partir de extrapolaciones de los estudios de prevalencia, los 28 millones de diabéticos de las Américas representaban 25% del total en el mundo en 1994: 15 millones vivían en los Estados Unidos y el Canadá y 13 millones en América Latina y el Caribe. En vista de la transición demográfica, la urbanización y los cambios del estilo de vida se ha previsto que estas cifras aumentarán cerca del 45% en el año 2010 y que América Latina y el Caribe sobrepasarán a los Estados Unidos y al Canadá en el año 2000. Ya en el año 2010, el total registrado en las Américas como un todo se acercará a 40 millones. No obstante, según proyecciones, el aumento más espectacular ocurriría en la subregión centroamericana, donde las cifras de 2010 se acercarán al doble del número de casos de diabetes estimado en 1994⁽²⁶⁾.

En los años noventa, la diabetes en las Américas representó oficialmente 137.008 defunciones. La mortalidad por diabetes aumenta con la edad y, después de los 55 años, como sucede con otras enfermedades

crónicas, el riesgo es mucho mayor. En toda la región, la mortalidad de las mujeres es mayor que la de los hombres (1.33:1 en América del Norte y 1.2:1 en América Latina, razones no ajustadas por edad). Esta mayor tasa de mortalidad se debe en parte al hecho de que las mujeres tienen mayor probabilidad estadística de manifestar D.M. tipo 2. La mayor tasa de mortalidad también puede guardar relación con el hecho de que las mujeres viven más y, por ende, tienen mayores probabilidades de manifestación de la enfermedad durante el curso de la vida. La distribución de defunciones notificadas en la región es motivo de particular preocupación: casi dos tercios (85,200) ocurren en América Latina y el Caribe. Dadas las estimaciones de prevalencia citadas, la tasa de letalidad puede estimarse de la manera siguiente: 3.4 por 1,000 en América del Norte y 6.8 por 1,000 en América Latina y el Caribe. A partir de estos cálculos, al parecer, los diabéticos de América Latina y el Caribe tienen posibilidades aproximadamente dos veces mayores de morir de la enfermedad que sus homólogos de América del Norte ⁽²⁵⁾. Se considera este problema de salud pública en rápido proceso de expansión, el cual exigirá una respuesta colectiva, que debe incluir atención a la prevención primaria y secundaria ^(3,11,26).

2. Patogenia

Hoy se mira a la DM tipo 2 y a la hiperglicemia que la acompaña como un término descriptivo amplio y como manifestación de muchos desórdenes subyacentes ⁽²⁸⁾. Aunque la D.M. tipo 2 es la más frecuente y muestra más a menudo agregación familiar, su patogenia aún no se conoce bien ^(15,16,28).

En el caso de la D.M. tipo 2, los factores genéticos tienen mayor importancia ⁽²⁸⁾. La hiperglicemia es consecuencia de uno o varios defectos genéticos no definidos, cuya expresión es modificada por factores ambientales ⁽⁴⁾.

Es probable que este tipo de diabetes sea poligénica. Se ha asociado a mutaciones de los genes que codifican la insulina, los componentes mitocondriales, el receptor de insulina, la glucocinasa y la glucogeno-sintetasa. La influencia de los factores genéticos es intensa, pues la tasa de coincidencia de la enfermedad en gemelos monocigotos con DM tipo 2 puede ser hasta el 80% ⁽¹⁵⁾, la enfermedad no está ligada a

ningún haplotipo del sistema HLA y no hay pruebas de que intervengan mecanismos autoinmunitarios⁽²⁸⁾.

Aunque la D.M. tipo 2, muestra presentación familiar, no se conoce aún la forma de heredarse, salvo en una variedad de diabetes llamada diabetes juvenil de comienzo en la madurez (DJCM) a la cual se le ha denominado Diabetes tipo MODY, usualmente se manifiesta por hiperglicemia en personas quienes son resistentes a la cetosis y su transmisión es de carácter autosómico dominante,^(15,16) ligada a los cromosomas 7 y 20⁽²⁸⁾.

Se sabe poco de las anormalidades genéticas específicas propias de la D.M. tipo 2, pero se han definido con exactitud los factores personales que permiten la expresión de la enfermedad. Estos son considerados factores de riesgo ya que estimulan la presentación de la enfermedad en personas con propensión genética a ella⁽⁴⁾.

a. Factores de riesgo

i. Edad igual o mayor a 40 años de edad.

ii. Obesidad. (≥ 120 % del peso ideal o $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$)⁽¹¹⁾.
La diabetes tipo 2 es más frecuente en obesos que tienen uno o dos progenitores diabéticos. También la intensidad y duración de la obesidad agravan el peligro de que surja diabetes. Los sujetos con cocientes cintura/cadera mayores (obesidad central o de la mitad superior del cuerpo), tienen mayor propensión a mostrar diabetes en años ulteriores de la vida (3,4,11,12,16,19,26,28,31,32,34).

iii. Historia familiar de diabetes en primer grado. Tener uno o los dos padres y/o uno o más hermanos con diabetes.

iv. Hipertensión ($\geq 140/90$).

v. Dislipidemia. Definida como un colesterol $\geq 200 \text{ mg/dl}$, colesterol (HDL) $\leq 35 \text{ mg/dl}$ en el sexo masculino, 45 mg/dl en el sexo femenino y triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$.

vi. Antecedentes de diabetes gestacional (D.G.).

- vii. Mujeres con antecedentes de recién nacidos macrosómicos (> 4.5 kg. o 9 libras) y/o antecedentes obstétricos patológicos como malformaciones, muertes fetales intraútero, abortos a repetición,^(3,11,12) con historial de abortos y fetos muertos⁽²³⁾.
- viii. Menores de 50 años portadores de enfermedad coronaria.
- ix. Ser miembro de un grupo étnico con alta prevalencia de diabetes.
- x. Pacientes con historia de alteración de la tolerancia a la glucosa^(3,4,11,12,16,19,23,26,28,31,32,34).

En la mayoría de los casos, existe un desorden en el estilo de vida, se observa mayor prevalencia en poblaciones con alta susceptibilidad genética y especialmente en aquellas que han cambiado su vida tradicional por el estilo de vida moderno, caracterizado por sedentarismo y dietas altamente procesadas, con un alto contenido energético y grasas saturadas⁽³²⁾.

3. Fisiopatología

Existen 2 trastornos metabólicos que caracterizan a la D.M. tipo 2:

- a. Alteración de la secreción de insulina, que es insuficiente en relación a la carga de glucosa.
- b. Incapacidad de los tejidos diana para responder a la insulina (resistencia a la insulina)^(17,31).

Se ha considerado que la hiperglicemia crónica disminuye la secreción y acción de la insulina, por eso en el momento en que ésta se hace evidente, surge un fenómeno llamado "toxicidad a la glucosa" en donde las personas muestran resistencia a la insulina y deficiencia en la secreción de la hormona. La sucesión de estos fenómenos hace imposible precisar cuál de los fenómenos se presentó primero en el círculo vicioso de la enfermedad^(4,15).

No se sabe cuál de estas dos alteraciones es la primordial, pero se puede decir que se distinguen tres fases en la secuencia clínica de la enfermedad⁽¹⁵⁾.

- Primera fase: La glicemia permanece normal a pesar de existir resistencia demostrable a la insulina, ya que los niveles de insulina se encuentran elevados.
- Segunda fase: La resistencia a la insulina tiende a acentuarse, apareciendo hiperglicemia posprandial (aplicase a todo aquello que es posterior a la ingesta de alimentos) a pesar de las elevadas concentraciones de insulina.
- Tercera fase: No se modifica la resistencia a la insulina, pero la menor secreción de insulina, produce hiperglicemia en ayunas (estado preprandial: se refiere a todo aquello que precede a la ingesta de alimentos) y diabetes clínicamente manifiesta^(4,15).

Algunos autores consideran que el trastorno primario es la resistencia a la insulina y que la hiperinsulinemia es secundaria, es decir la secreción de insulina aumenta para compensar el estado de resistencia. El defecto primario de las células de los islotes es responsable de la hipersecreción de insulina, y esa hipersecreción a su vez provoca resistencia a la misma⁽¹⁵⁾.

Han sido propuestas algunas hipótesis en donde se describe un aumento en la síntesis de grasa en el hígado y un mayor transporte de grasa [a través de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), seguido del depósito secundario de grasa en el músculo. Al aumentar la oxidación de las grasas, disminuiría la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno⁽¹⁵⁾.

La mayoría de pacientes con D.M. tipo 2 son obesos. La obesidad produce por sí misma resistencia a la insulina. En familiares no obesos de pacientes con D.M. tipo 2, puede observarse hiperinsulinemia y menor sensibilidad a la insulina, demostrando con ello que la obesidad no es la

única causa de la resistencia. Esto no significa que la obesidad no sea un factor de riesgo importante, ya que se ha visto que la reducción moderada de peso suele ir seguida de una corrección importante de la glucemia en obesos con D.M. tipo 2^(15,28).

La disminución de liberación de insulina puede deberse al defecto genético subyacente o a efectos tóxicos sobre las células beta, las moléculas nocivas podrían ser la glucosa a elevadas concentraciones o ácidos grasos de cadena larga a niveles tisulares elevados (<<lipotoxicidad>>)⁽¹⁵⁾. En personas normales la secreción de insulina se produce en forma pulsátil y oscilatoria, en pacientes con dicha alteración desaparecen las oscilaciones normales. Dicha alteración se conoce como toxicidad de la glucosa, y se debe en parte a la disminución de transportadores GLUT-2, quienes facilitan la entrada de glucosa en las células beta⁽²⁸⁾.

Es probable que sea necesario el déficit en la secreción de insulina asociado a resistencia a la insulina para que la diabetes se manifieste. Se ha visto que las personas con obesidad masiva e intensa resistencia a la insulina pueden tener tolerancia normal a la glucosa, pero probablemente se debe a que esas personas no tengan lesiones de las células beta. De esto podría deducirse que el defecto primario radica en las células productoras de insulina. Aunque la masa de células beta permanece íntegra en la D.M. tipo 2, la población de células alfa es mayor que las células beta y el exceso de glucagón con respecto a la insulina caracteriza a todos los estados de hiperglicemia^(15,28).

En la D.M. tipo 2, la resistencia a la insulina se ha asociado a un menor número de receptores para insulina, pero la mayoría de esta resistencia se sitúa más allá del receptor⁽¹⁵⁾. Existen defectos posreceptor, como alteraciones en el sistema de señales. Se ha descrito que los pacientes con este tipo de diabetes presentan depósitos de una sustancia amiloide en el páncreas que se conoce con el nombre de amilina (péptido de 37 aminoácidos). Esta sustancia se almacena con la insulina en gránulos secretorios, la cual es liberada al mismo tiempo que la insulina, en respuesta a los secretagogos de insulina^(4,15). En individuos diabéticos hay derivados de la amilina que producen hipoglicemia, debido a que retrasa la absorción de nutrientes en el tubo digestivo. El depósito de amilina en los islotes puede deberse a su sobreproducción secundaria a la

resistencia a la insulina. Podría ser que la acumulación de amilina en los islotes contribuyan al fallo tardío en la producción de insulina^(4,15,28).

Aún no se conoce si el fenómeno primario que culmina en la D.M. tipo 2 es la resistencia a la insulina o un defecto en la secreción de la hormona. Estudios realizados han demostrado una alta prevalencia en parientes de primer grado no diabéticos de diabéticos tipo 2 y en hijos prediabéticos sanos de dos padres diabéticos. Se ha detectado hiperinsulinemia en personas prediabéticas 10 a 20 años antes de que comience la enfermedad, lo cual indica que el desarrollo de síndrome diabético es lento. Estos estudios sugieren que la resistencia a la insulina por lo común surge antes que lo haga la deficiencia de la hormona, pero su presencia no es suficiente para producir diabetes franca⁽⁴⁾.

La insulina es una hormona anabólica del organismo, por lo tanto su disfunción afecta el metabolismo de la glucosa, de las grasas y proteínas. La secreción no contrarrestada de hormonas antagonistas de la insulina (glucógeno, hormona del crecimiento y adrenalina) tiene un papel en estas alteraciones metabólicas^(14,15,28).

La asimilación de glucosa por el músculo y tejido adiposo disminuye o desaparece por completo, deja de almacenarse glucógeno en el hígado, el músculo y sus reservas se vacían por glucogenolisis. La glicemia en ayunas puede alcanzar cifras superiores a las normales, y, cuando la concentración de glucosa circulante supera el umbral renal, se produce *glucosuria*. Si ésta es excesiva, ocasiona diuresis osmótica y, por lo tanto, poliuria, lo que produce una intensa pérdida de agua y electrolitos (Na, K, Mg, P). Esta pérdida forzosa de agua, combinada con la hiperosmolaridad derivada de la hiperglicemia, tiende a vaciar de agua el espacio intracelular. De esta forma aparece una sed intensa (*polidipsia*), aumenta el apetito (*polifagia*), completando la tríada clásica de la diabetes: poliuria, polidipsia y polifagia. En la deficiencia de la insulina, se desplaza el anabolismo al catabolismo de proteínas y grasas. Se produce proteolisis y el hígado capta los aminoácidos glucogénicos para utilizarlos en gluconeogénesis. A estas alteraciones le suceden dos tipos de complicaciones agudas y graves de la diabetes mellitus: la cetoacidosis diabética en la diabetes mellitus tipo 1 y el coma hiperosmolar sin cetosis en los diabéticos tipo 2^(14,15,28).

3. Diagnóstico

El diagnóstico de la D.M. es fácil cuando esta enfermedad produce los síntomas clásicos: poliuria, polidipsia y polifagia. En un paciente que presenta manifestaciones de diuresis osmótica y tiene hiperglicemia, el diagnóstico es inconfundible. Tampoco hay problemas cuando un paciente no presenta síntomas, pero tiene una elevación persistente de la concentración de glucosa plasmática en ayunas. Los problemas en el diagnóstico de la diabetes mellitus, surgen en pacientes asintomáticos, que por una u otra razón son considerados posibles diabéticos pero que tienen una glicemia en ayunas normal^(4,15).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

ESTADO	G. P.A.*	G. P.C.***	P. T. O. G.****
Diabetes	≥ 126 mg/dl Aún en ausencia de síntomas clásicos	200 mg/dl más síntomas	Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl
Homeostasis a la glucosa alterada	Glucosa en ayuno**** alterada (GAA) GPA ≥ 110 y ≤ 126 mg/dl		Tolerancia a la glucosa alterada (TGA) ≥ 140 a < 200 mg/dl
Normal	GPA ≤ 110 mg/dl		Glucosa plasmática a las 2 horas < 140 mg/dl

* La GPA (glucosa plasmática en ayunas), es la prueba preferida.

** Ayuno se define como ninguna ingesta calórica por lo menos en 8 horas

*** Glucosa Plasmática Casual se define como cualquier momento del día sin considerar el tiempo desde la última comida.
Síntomas son los clásicos: polidipsia, poliuria y pérdida de peso inexplicable.

**** PTGO (prueba de tolerancia oral a la glucosa), se realiza

2 horas después de una carga de una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g. de glucosa anhidra disuelta en agua (7,11,18,19,22,32).

Para la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), debe utilizarse una técnica adecuada y el paciente debe reunir ciertas condiciones, ya que se ha descrito que PTOG conduce al diagnóstico en exceso. Esto se atribuye a una descarga de adrenalina, la cual bloquea la secreción de insulina y estimula la secreción de glucagón, así mismo favorece la degradación del glucógeno y disminuye la acción de la insulina en los tejidos diana, lo que aumenta la producción de glucosa exógena. Incluso la ansiedad que despiertan las punciones venosas pueden desencadenar una secreción de adrenalina suficiente para dar lugar a una prueba anormal. La coexistencia de otras enfermedades, la dieta inadecuada y la falta de ejercicio físico, explican la obtención de falsos positivos^(4,23).

Instrucciones para la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa

- i. Siempre debe ir precedida de una glicemia basal en plasma venoso (la situación basal se define como el no consumo de comida o bebida distinta del agua desde 8 horas antes de la prueba).
- ii. En pacientes ambulatorios con régimen alimentario sin restricciones; mínimo 150 g/día de carbohidratos durante los tres días previos.
- iii. Los 75 g. de glucosa se deben administrar en 250 a 300 cm³ cúbicos de agua para beberlos en menos de cinco minutos.
- iv. Durante la prueba el paciente debe mantenerse en reposo, sin estrés y sin fumar.
- v. El paciente debe encontrarse libre de infecciones u otra enfermedad concomitante.
- vi. Deberá interrumpir el consumo de medicamentos potencialmente diabetógenos, mínimo 12 horas antes de la

prueba (por ejemplo tiazidas, bloqueadores beta, glucocorticoides o fenilhidantoína)^(3,4,11,23)

5. Tratamiento

En la mayoría de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la base de la terapéutica lo constituyen los cambios en el estilo de vida. La intervención farmacológica representa una estrategia secundaria, utilizada específicamente en personas que no pueden realizar tales cambios⁽⁴⁾.

La dieta y el ejercicio son considerados el pilar fundamental o la única intervención terapéutica necesaria para recuperar el control metabólico. Ambos son eficaces en el sujeto sedentario y obeso, que es el prototipo de la mayor parte de los diabéticos de esta categoría. En las personas obesas la reducción del peso, sea cual sea el peso inicial, hace que disminuyan en forma rápida la glucemia. El efecto de la reducción de peso se ve reflejado en un cambio en la reacción de los tejidos a la insulina, disminuye la producción de glucosa, lo que hace que mejore la secreción de insulina. Así mismo mejoran los perfiles de lipoproteínas y la presión arterial^(4,15).

a. Dietoterapia

La terapia nutricional en pacientes diabéticos debe ser individual, tomando en cuenta las costumbres para comer y otros factores propios de los hábitos de vida⁽¹⁵⁾.

Composición del plan alimentario.

En diabéticos hereditarios, la cantidad necesaria de calorías para conservar el peso son de 25 a 30 kcal por kg de peso corporal al día, en estas personas se debe iniciar con una dieta destinada a producir un déficit calórico de aproximadamente 500 kcal/día⁽⁴⁾.

- i. Carbohidratos 50 a 60% del valor calórico total (VCT).
- ii. Proteínas 15 a 20% del VCT.
No exceder los requerimientos nutritivos (1.2g/k/peso

corporal/día).

En presencia de nefropatía se restringen de 0.6 a 0.8g/k/día.

- iii. Grasas. 25 a 30% del VCT. Con predominio de ácidos grasos monoinsaturados (10 al 12 %) y baja en ácidos grasos saturados (<8%), dejando el resto de ácidos grasos poliinsaturados (10%). Consumir un máximo de colesterol de 300 mg/día, cuando la hipercolesterolemia es persistente se deberá restringir el colesterol a < 200 mg/día^(15,32).

Plan alimentario en el paciente obeso.

Se define como obeso al sexo masculino que presenta un IMC >27 y en el sexo femenino un IMC > 26. En estos pacientes la dieta debe ser hipocalórica, recomendándose < de 1,500 kcal/día. Se recomiendan 4 comidas diarias. Se deben sustituir las harinas por verduras y restringir las grasas^(3,32).

Pacientes con peso normal.

Se considera un peso normal cuando los pacientes presentan un IMC <25. La dieta debe ser normocalórica. Se debe fraccionar el consumo de alimentos en no menos de cuatro comidas^(3,32).

El requerimiento calórico se calcula conforme a la actividad física

Actividad leve: 25-30kcal/k

Actividad moderada: 35-40kcal/k

Actividad intensa: 40-50kcal/k

En pacientes con bajo peso la dieta debe ser hipercalórica^(3,32).

b. Ejercicio Físico

Se considera como ejercicio, toda actividad física que produzca mayor consumo de calorías, así como modificación de hábitos y conductas a favor del beneficio físico y psíquico que éste produce⁽³⁾.

El ejercicio produce aumento de la sensibilidad a la insulina, mejoría de la tolerancia a la glucosa y disminuye los factores de riesgo cardiovasculares, por lo que se considera un complemento útil en el tratamiento de la diabetes^(3,4,15,32). Se recomienda la actividad física regular, mínimo tres veces por semana,^(3,32) ya que se ha comprobado que disminuye la concentración de triglicéridos de lípidos de muy baja densidad (VLDL) y aumenta la de colesterol de lípidos de alta densidad (HDL), así como la actividad fibrinolítica en este tipo de diabetes⁽⁴⁾.

El ejercicio debe ser aeróbico (caminar, nadar, trotar, ciclismo, etc) de intensidad moderada y de mínimo 30 minutos de duración. El ejercicio intenso requiere de medidas preventivas como la evaluación del estado cardiovascular en mayores de 30 años o con diabetes de más de 10 años de evolución (hay riesgos adicionales en caso de existir retinopatía, neuropatía autonómica, etc.)^(3,32). En pacientes que requieren insulina, deben consumir carbohidratos complejos antes de iniciar el ejercicio. En estos pacientes no se recomiendan ejercicios de alto riesgo donde no puede recibir atención inmediata (alpinismo por ejemplo)⁽³⁾.

c. Farmacoterapia

Es frecuente que pacientes con D.M. tipo 2 presenten sobrepeso u obesidad franca (60%), sin presentar evidencia de descompensación. Fisiopatológicamente este hecho es importante, por lo que la primera medida terapéutica se orienta a lograr un peso cercano al normal⁽³⁾. Es importante evitar la utilización de fármacos, en especial en este tipo de pacientes. La farmacoterapia se restringe a pacientes en quienes no se alcanzan los objetivos metabólicos con la dietoterapia y el ejercicio^(4,15).

i. Hipoglicemiantes Orales

- Sulfonilureas

1. Clasificación	2. Mecanismo de acción
Primera Generación: Tolbutamida, tolazamida, clorpropamida. Segunda Generación: Glibenclamida, glicazida, glimepiride, otros: glipizida, gliquidona y gliburona.	Aumento de la secreción de insulina, aumento del número y sensibilidad de los receptores periféricos, disminución de la resistencia periférica a la insulina.
3. Posología.	4. Efectos tóxicos
Glibenclamida: 2.5-20 mg/día. Una a tres tomas diarias antes de las comidas. Glicazida: 80-320 mg/día. Una a tres tomas diarias antes de las comidas. Glimepiride: 1-6 mg/día. Una dosis.	a. Alteraciones hematológicas: Agranulocitosis, trombocitopenia y anemia hemolítica. b. Alteraciones hepáticas: Ictericia colestática.
5. Efectos Secundarios	1. Contraindicaciones
a. Hipoglicemia: Especialmente en la población geriátrica, desnutridos, trastornos hepáticos, insuficiencia renal. Poco frecuente con glimepiride. b. Reacciones cutáneas: Rash, dermatitis, fotosensibilidad y púrpura. c. Efectos Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, constipación, diarrea.	Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, Diabetes Mellitus tipo 1, estados de descompensación aguda y cirugía mayor.
Interacción Medicamentosa:	Con trimetropin sulfá, cimetidina, alcohol y anticoagulantes. Especialmente los de primera

	generación ^(3,4,15,32) .
--	-------------------------------------

- Biguanidas

1. Clasificación	2. Mecanismo de acción
Metformina	Disminución de la resistencia periférica a la insulina; disminución de la neoglucogénesis hepática; inhibición y disminución de la absorción de glucosa; aumento de la glucólisis anaeróbica; modesta acción hipolipemiante. No causa aumento de peso ni hipoglicemia. Se usa como monoterapia en pacientes obesos y puede asociarse como segunda elección a las sulfonilúreas.
3. Posología.	4. Efectos secundarios.
Metformina: 500 a 1.700 mg/día. Una o dos tomas diarias después de las comidas. No causa aumento de peso ni hipoglicemia. Es monoterapia en pacientes obesos.	Anorexia, sabor metálico, náuseas, vómito, diarrea.
5. Efectos tóxicos	6. Contraindicaciones
Acidosis láctica. Puede ocurrir al utilizar dosis elevadas en pacientes que presentan patología crónica asociada lo que favorece la hipoxemia.	Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, úlceras gastroduodenales activas, cetoacidosis grave y estados similares.

1. Mecanismo de acción	2. Posología.
Retardo de la absorción intestinal de los carbohidratos. Actúa como antihiperglicémico por inhibición competitiva de las alfa-glucosidasas intestinales.	Acarbosa: 150 a 300 mg/día. Una a tres tomas con las comidas.
3. Efectos secundarios.	4. Efectos tóxicos.
Meteorismo, flatulencia, distensión abdominal, diarrea.	Por encima de 600 mg/día aumento de transaminasas.
5. Contraindicaciones	
Embarazo, lactancia, trastornos crónicos de la digestión y la absorción intestinal, úlceras de intestino grueso, pacientes menores de 18 años ^(3,4,15,32) .	

- Inhibidores de la Alfa Glucosidasa: Acarbosa

Falla secundaria a hipoglicemiantes orales

Se considera falla secundaria a la incapacidad del paciente para obtener y mantener niveles glicémicos aceptables a pesar de recibir una asociación de dosis máxima de hipoglicemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) después de un período mínimo de un año^(3,32).

ii. INSULINOTERAPIA

Se utiliza en individuos fuertemente hiperglicémicos, se aplica en forma temporal en etapas de estrés intenso. En individuos con intensa obesidad, la resistencia profunda a la insulina obliga a utilizarla en grandes dosis⁽⁴⁾.

- Clasificación

- Origen: Bovina, porcina y humana. Esta última la más recomendada actualmente
- Concentración: U40, U80 y U100.
- Acción: Rápida (cristalina), intermedia (NPH), y lenta⁽³²⁾.

- Mecanismo de Acción

- Insulina cristalina: Inicia a los 30-60 minutos después de su aplicación. Pico máximo entre las 2 y las 4 horas. Duración de 6 a 8 horas.
- Insulina intermedia o NPH: Inicia a las 1.5-2 horas después de su aplicación. Pico máximo entre las 8 y 12 horas. Duración de 18 a 24 horas.
- Insulina lenta. Inicia a las 4 horas de su aplicación. Pico máximo entre las 16 y 18 horas. Duración hasta 36 horas^(4,15,32).

- Vía de Administración

- Cristalina: Subcutánea, intramuscular, intravenosa o intraperitoneal.
- NPH y lenta: Solamente vía subcutánea^(4,15,32).

- Indicaciones

D.M. tipo 2 en casos de descomposición aguda y/o severa, embarazadas, cirugías, falla secundaria a hipoglicemiantes orales, insuficiencia renal o hepática, desnutrición o adelgazamiento^(4,15,32).

- Dosificación

- La dosis debe ser individualizada basada en la respuesta del paciente a la dieta y el ejercicio.
- Generalmente se inicia con 0.3 a 0.5 U/k, o 12 a 20 unidades de NPH. Esta dosis puede ser repartida en dos inyecciones diarias, aplicando 2/3 partes en la mañana y el resto de la noche; los incrementos se harán del 10 al 20% en forma diaria^(4,15, 32).
- Si se usan mezclas de NPH y cristalina la proporción más usada es la de 70/30 disponible en el mercado.
- Dosis nocturna de NPH es mejor en pacientes DM tipo 2, porque disminuye la producción hepática de glucosa y así control a la hiperglicemia en ayunas. Se puede asociar con sulfonilúrea en el día^(15,32).

- Esquemas de aplicación

- Convencional. Una a dos dosis diarias.
- Normoglicemia antes de todas las comidas. Una sola dosis día en la mañana. Se observa en el 3% de los pacientes.
- Hiperglicemia antes del almuerzo. Se aplica NPH más cristalina antes del desayuno. 15% de los pacientes.
- Normoglicemia todo el día pero hiperglicemia en ayunas del día siguiente. Dos dosis de NPH aplicadas en la mañana y en la noche.
- Si con dos dosis de insulina NPH hace escapes después del desayuno y la comida, se aplica una mezcla de NPH más cristalina en la mañana y en la noche⁽¹⁵⁾.
- Convencional intensificado. Tres o más dosis diarias.
Beneficios: retarda retinopatía y nefropatía; reduce la morbilidad perinatal.
Riesgos: Hipoglicemias severas tres veces más frecuentes.

- Insulina cristalina antes de cada comida para los picos y una dosis de NPH para el nivel basal.
- Insulina NPH en la mañana y en la noche más cristalina antes del almuerzo si hay escape después del almuerzo y así de acuerdo a las glicemias⁽¹⁵⁾.

La bomba de infusión permite la administración de pequeñas cantidades de insulina cristalina en forma continua, manteniendo una concentración basal, y la activación de un mecanismo por parte del paciente para cubrir los picos postprandiales.

- Ventajas. Mayor flexibilidad en el tratamiento; absorción de insulina más predecible; no requiere inyección múltiple; menor riesgo de hipoglicemia severa.
- Desventajas. Infección sitio de inyección; falla mecánica de la bomba; mayor incidencia de cetoacidosis por lo anterior, mayor costo: 7000 dólares más 500 dólares al mes^(15,32).

d. Métodos de Control

i. Glicemia y Autocontrol

- El automonitoreo en la sangre capilar es el método ideal. Se requiere un mínimo de tres controles de glicemia por semana, antes de las ingestas principales, en diferentes horarios y días. En la DM tipo 2 se recomiendan seis glucometrías semanales. Otro método recomendable es la realización de tres glicemias en el mismo día antes de las tres principales comidas una vez por semana.
- El principal método de autocontrol alternativo es la glicemia determinada en el laboratorio una vez al mes en paciente estable y no complicado.
- Como tercera alternativa, glucosuria con tiras reactivas, aunque su confiabilidad es discutible y no alertan del peligro de una hipoglicemia inminente^(3,4,15).

El paciente debe saber la cifra normal de glucosa, para poder realizar los ajustes cuando se utiliza insulina⁽⁴⁾.

En un paciente compensado, una glicemia diaria, antes o después de las comidas, permite un adecuado control. En un paciente descompensado o mal controlado, se recomiendan 6 a 8 glicemias diarias; una antes de cada comida y a las dos horas posprandial; otra a las doce de la noche y la última a las tres de la mañana con el paciente ambulatorio u hospitalizado (15,32).

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y CRITERIOS DE CONTROL METABÓLICO

PARÁMETROS	BUENO	ACEPTABLE	MALO
Glicemia Pre	80-115 mg/dl	116-125 mg/dl	> 126mg/dl
Glicemia Pos	80-140 mg/dl	141-180 mg/dl	> 180mg/dl
HbA1	< 8 %	8,1-10%	>10 %
HbA1C	< 6,5 %	6,6-7,5%	>7,5 %
Glucosuria	0	< 5gm/L	> 5gm/L
Acetonuria	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO
Colesterol total	< 200 mg/100ml	200-239mg/100ml	>240mg/100ml
HDL Hombre	> 35 mg/100ml	> 35 mg/100ml	<35 mg/100ml
HDL Mujer	> 45 mg/100ml	> 45 mg/100ml	< 45 mg/100ml
LDL	< 100mg/100ml	101-129mg/100ml	> 130mg/100ml
Triglicéridos	<130mg/100ml	150-200mg/100ml	>200mg/100ml
IMC hombre	20-25 kg/m ²	< 27kgm ²	> 27kgm ²
IMC Mujer	19-24 kg/m ²	< 26kgm ²	>26 kgm ²
Tensión arterial	<130/85 mm/Hg	<140/90 mm/Hg	> 140/90mm/Hg

	ORINA 24 HRS	ORINA 12 HRS
Normoalbuminuria	< 30 mg/24 h	< 20 mcg/min

Microalbuminuria	30-300 mg/24 h	20-200 mcg/min
Macroalbuminuria	> 300mg/24 h	> 200 mcg/min

FUENTE: Vega, M.L. Universidad del Bosque, Santa Fe de Bogotá, Colombia^(3,32).

6. Complicaciones

a. Complicaciones Agudas

i. Síndrome Hiperglicémico Hiperosmolar (Coma Hiperosmolar)

Se presenta principalmente en pacientes con DM tipo 2 y se caracteriza por: Hiperglicemia (>600mg/100ml), deshidratación severa, hiperosmolaridad plasmática intensa (>320 mosm/L), ausencia de cetoacidosis^(4,32). Consiste en una deshidratación severa producto de una diuresis hiperglicémica sostenida en donde no se repone adecuadamente el volumen perdido⁽¹⁵⁾.

Representa del 10 al 20% de todos los comas en el diabético. De los pacientes 50 a 70% desconocían ser diabéticos siendo este cuadro el motivo de diagnóstico⁽³²⁾.

Factores desencadenantes.

- Agentes terapéuticos: Glucocorticoides, diuréticos, difenilhidantoína, inmunosupresores, clorpromazina, propanolol.
- Procedimientos terapéuticos: Peritoneodiálisis, alimentación parenteral, cirugías.
- Enfermedades crónicas: Insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, HTA, secuelas de ACV, alcoholismo, enfermedades psiquiátricas.
- Patologías agudas: Infecciones, quemaduras extensas, hemorragia digestiva, ACV, IM, pancreatitis.
- Tratamiento incorrecto de la diabetes⁽³²⁾.

La razón principal de que surja esta hiperglicemia es que los pacientes no toman suficiente líquido para compensar la diuresis osmótica causada por hiperglicemia. Se altera la función renal, disminuye la pérdida de glucosa por los riñones, con lo que aumenta la glicemia⁽⁴⁾.

La ausencia de cetosis se debe al aumento de la concentración de insulina en el hígado, además no existen concentraciones elevadas de hormonas contrarreguladoras y la lipólisis es suprimida por la hipertonidad^(4,15).

El cuadro clínico se caracteriza por: poliuria y polidipsia crecientes, deshidratación severa, compromiso del sensorio, complicaciones neurológicas, hipotensión, ausencia de aliento cetónico⁽³²⁾.

El estado de conciencia guarda relación con la intensidad y duración de la hiperosmolaridad. En estudios realizados se ha observado que solo 10% de los pacientes tienen el coma como cuadro inicial y una proporción igual no muestra signos de obnubilación psíquica. Pueden surgir anormalidades neurológicas reversibles como convulsiones de tipo gran mal o focalizadas, reflejo plantar extensor (Babinski), afasia, déficit hemisensorial o motor, delirio y exacerbación de un síndrome somatopsíquico preexistente. Los signos clínicos indican deshidratación profunda. Puede presentarse deterioro de la función renal, aumento de la hemoglobina, pruebas hepáticas normales a causa de la esteatosis y la hipertrigliceridemia puede producir una cifra falsamente baja de sodio sérico (pseudohiponatremia). Pueden presentarse otro tipo de complicaciones como problemas tromboembólicos, broncoaspiración y rabdomiólisis^(4,15).

El paciente debe encontrarse en un área de cuidado crítico, los objetivos del tratamiento deben orientarse a revertir las alteraciones metabólicas y compensar los déficit hidroelectrolíticos, para lo que se necesita administrar agua inmediatamente, electrolitos e insulina^(4,15,32).

b. Complicaciones Crónicas

Las complicaciones vasculares crónicas constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos⁽¹⁰⁾. La primera causa de muerte entre pacientes diabéticos es la enfermedad cardiovascular, que causa 50-60% de las defunciones en diabéticos tipo 2.

Las complicaciones más graves de la diabetes son: ceguera por retinopatía diabética (1ª causa de ceguera por enfermedad no ocular), afección renal (en 30-40% de pacientes), neuropatía periférica (en 60-70% de diabéticos), aumento del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, cerebral o periférica (2-4 veces mayor) y amputaciones de miembros inferiores (50% del total de amputaciones por causa no traumática)⁽¹²⁾.

Aunque no se conoce detalladamente la patogenia de las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la D.M. actualmente se acepta que la hiperglicemia es el factor de riesgo fundamental para desarrollarlas. Se han propuesto mecanismos para explicar los efectos perjudiciales de la hiperglicemia, en donde participan los productos finales de la glucosilación avanzada (PFGA), la vía de los polioles y la generación de radicales libres del oxígeno^(10,24,25).

Las proteínas sufren glucosilación en proporción directa con la concentración de glucosa. La glucosilación no enzimática comprende a la hemoglobina, proteínas séricas y de membrana, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proteína de nervios periféricos (tubulina) y proteínas estructurales. Ha surgido la idea de que la hiperglicemia induce modificaciones extensas en las proteínas celulares y estructurales, las cuales contribuyen a las complicaciones a largo plazo. Los productos finales de la glucosilación avanzada (PFGA) tienen consecuencias funcionales negativas. Los PFGA son generados por la glucosilación no enzimática de proteínas de vida perdurable (como la colágena y laminina) que son modificadas por la reacción de Maillard,⁽⁴⁾ que es el proceso de glicación no enzimática que ocurre entre el grupo amino terminal y sustancias reductoras (como la glucosa). En este proceso se produce la formación de una base schiff entre el grupo aldehído libre de la glucosa en forma de cadena abierta y el grupo amino libre de los aminoácidos de las proteínas. Esta base schiff sufre un reacomodo estructural, surgiendo una unión cetoamínica estable e irreversible entre la proteína y la glucosa, conocida como producto de Amadori. Entre las proteínas circulantes que sufren este proceso se encuentran la hemoglobina, albúmina, globulinas, lipoproteínas, factores plasmáticos de la coagulación, etc... El producto de estas reacciones es la acumulación de proteínas con enlaces cruzados derivados de glucosa en diversos tejidos, como riñones y vasos sanguíneos^(4, 24,25).

Otro proceso bioquímico posible por el cual la hiperglicemia puede dañar la función celular es la vía de los polioles, a través de la cual la glucosa no fosforilada se reduce hasta sorbitol por acción de la reductasa de aldosa y el sorbitol es transformado en fructosa por la deshidrogenasa de sorbitol. Este ciclo es regulado por la concentración intracelular de glucosa libre, y varía según la concentración de glucosa en los tejidos insulino-dependientes. Se ha propuesto que el sorbitol acumulado ejerce efectos osmóticos que dañan la célula y ocasionan depleción del mioinositol^(10,24,25).

La hiperglicemia puede favorecer la generación de radicales libres de diversas formas, la autooxidación de la glucosa originando compuestos de oxígeno reducido (anión superóxido, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno), que pueden dañar los lípidos y proteínas. Los radicales libres también aceleran la formación de PFGA, que a su vez genera más radicales libres, un proceso conocido como "glucoxidación". La pseudohipoxia hiperglicémica, el aumento del cociente NADH:NAD^+ inducido por la hiperglicemia, también puede generar radicales libres y se cree que interviene en las complicaciones diabéticas. Así crea un círculo vicioso en el que los radicales libres son la causa y la consecuencia de isquemia. Además, en pacientes diabéticos hay déficit de antioxidantes, como el glutatión reducido, la vitamina C y la vitamina E, que en personas normales son responsables de la rápida eliminación de los radicales libres⁽¹⁰⁾.

Los cambios hemodinámicos en la microcirculación contribuyen a la microangiopatía. A nivel renal, la filtración glomerular aumenta sin guardar proporción con el flujo de plasma por un aumento del gradiente de presión transglomerular, las alteraciones hemodinámicas de la diabetes pueden causar el paso transglomerular de proteínas y PFGA, con el tiempo su acumulación en el mesangio puede desencadenar la proliferación de las células de esta zona (mesangiales) y la producción de matriz, lo cual ocasiona finalmente glomeruloesclerosis. Los glomerulos afectados presentarán hiperfiltración, que al final quedarán desvitalizados. El incremento en la presión hidrostática en la microcirculación inducida por la diabetes contribuye a la fuga capilar generalizada de macromoléculas en diabéticos⁽⁴⁾. La prevalencia de la nefropatía diabética se aproxima al 40% al cabo de 25 años de evolución de la enfermedad. Se presenta en un 15-20% de pacientes con Diabetes Mellitus de larga evolución⁽³²⁾.

Las lesiones microangiopáticas se presentan en vasos con diámetro menor a los 150 micras, afectando principalmente retina y riñón. La diabetes es la segunda causa de ceguera en el mundo, aproximadamente un 20 a 80% la padecen a lo largo de su evolución. Todas las estructuras del globo ocular pueden ser afectadas y conducir a complicaciones tales como glaucoma, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, amaurosis. La única prevención primaria eficaz es el control de la glicemia. No existe ningún tratamiento farmacológico que aporte beneficios^(4,15,21,23,24,32).

La Neuropatía diabética es la complicación más frecuente y la primera en manifestarse. Afecta el sistema nervioso central y el sistema periférico siendo este último el más frecuentemente lesionado. La prevalencia, evolución y gravedad de estas complicaciones aumentan con la duración y severidad de la diabetes. Puede causar incapacidad, la cual afecta a aproximadamente 50% de los diabéticos. Se ha demostrado que un control glicémico intensivo y riguroso hace disminuir el riesgo de aparición de estas complicaciones^(4,15,21,32).

La macroangiopatía compromete grandes vasos. Las lesiones arterioescleróticas aparecen más temprano y suelen ser más extensas en el paciente diabético. Conducen a la enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y Accidente Cerebro Vascular. Todas estas complicaciones son frecuentes al igual que los factores de riesgo contribuyentes como: Hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. La incidencia de enfermedad coronaria es 2-3 veces mayor y su frecuencia es igual en ambos sexos. Es la causa más frecuente de muerte en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2. La incidencia de enfermedad vascular periférica es 4-7 veces mayor y su prevalencia llega al 45% al cabo de 20 años de evolución de la diabetes, puede conducir a gangrena o amputaciones. La incidencia de Accidente Cerebro Vascular es 2-6 veces mayor, el paciente diabético tiene un mal pronóstico después de un primer evento. La hipertensión arterial es más frecuente en pacientes mayores de 65 años. El 82% de los pacientes diabéticos mayores de 35 años tienen algún tipo de dislipidemia, el 39% tienen hipercolesterolemia aislada, el 37% hiperlipidemia mixta, el 6% hipertrigliceridemia aislada y más de la mitad tienen bajo el colesterol HDL^(4,10,15,32).

C. Hemoglobina Glucosilada

La hemoglobina glucosilada A_{1C} (HbA_{1C}) es el componente mayoritario de la hemoglobina A_1 (HbA_1), el cual aumenta en la diabetes mal controlada. La glucohemoglobina se forma por la unión de la hemoglobina con la glucosa en un proceso no enzimático irreversible, dependiente de las concentraciones crónicas de glucosa. El eritrocito humano es bastante permeable a la glucosa y dentro de cada eritrocito, la hemoglobina glucosilada se forma en proporción a la concentración de glucosa libre, dicha reacción es espontánea (no es catalizado por enzimas). Debido que la vida media de los eritrocitos es de aproximadamente 120 días, permite evaluar el grado de control glicémico durante un período largo previo a la toma de la muestra. La HbA_1 total y la HbA_{1C} (expresadas en porcentaje) varían en proporción con la cifra promedio de glucosa durante toda la vida del eritrocito, lo que permite contar con un índice de control de la glicemia en las 6-12 semanas anteriores^(1,3,4,10,15,17,24,32,34).

La hemoglobina glucosilada es un término genérico referido a una serie de componentes de hemoglobina glucosilada y está formado por la unión de varios azúcares (el más común es la glucosa) a la molécula de hemoglobina. La hemoglobina A representa 95-98% del hemolizado del adulto y de éste componente la HbA_1 representa aproximadamente el 9%. La HbA_1 está compuesta por tres fracciones que pueden ser separadas por electroforesis en A_{1a} , A_{1b} y A_{1c} , la hemoglobina glucosilada A_{1c} es el componente mayoritario de la hemoglobina A_1 ^(1,3,4,10,15,17,24,32,34).

La HbA_{1C} ha sido utilizada para el seguimiento y control del paciente diabético, considerándose como límites de control aceptable hasta un 7%. Entre el 7 y 9% se considera un deficiente control de la diabetes y superior a 9% muy deficiente. Cifras inferiores a 6,5% en pacientes diabéticos, hacen pensar en un buen control de la enfermedad. En pacientes diabéticos muy descompensados manifiestan valores de HbA_{1C} superiores a 12%^(17,24).

Varios estudios han demostrado que la HbA_{1C} es el parámetro más importante para definir un buen control metabólico de la diabetes y establecer un pronóstico^(3,32). Actualmente se admite que el control inadecuado de la glicemia reflejado en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) es un importante factor de predicción de las complicaciones, micro o macrovasculares de la diabetes^(10,20,21,25). Debe medirse al menos tres

veces al año. Aporta mayor información cuando se mide una vez que el paciente haya logrado acercarse a las metas de glicemia propuestas⁽³²⁾.

El porcentaje de HbA_{1C}, se puede medir a través de un ensayo inmunoquímico de anticuerpos monoclonales, utilizando sangre anticoagulada con EDTA, la cual debe almacenarse a temperatura ambiente⁽¹⁷⁾.

Los laboratorios Abbott presentaron el Abbott IM_x SISTEM Glycated Hemoglobin, que es un test que reporta en forma estandarizada el porcentaje total de HbA y HbA_{1C} a través de un aparato llamado Ion Capture, que mide el porcentaje de todas las especies de hemoglobina glucosilada, incluyendo la HbA_{1C} en sangre humana anticoagulada⁽¹⁾.

Se basa específicamente en la formación de un complejo entre la HbA_{1C} y un polianión, que es un reactivo compuesto de ácido 3-aminofenilbórico. El grupo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) presentó un estudio sobre la correlación entre los valores de glicemia en plasma y la hemoglobina glucosilada, los cuales se toman como base para la interpretación de los resultados con el IM_x SISTEM⁽¹⁾.

CORRELACION DE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y GLICEMIA

% HbA _{1C}	Glucosa mg/dl.
4	60
5	90
6	120
7	150
8	180
9	210
10	240
11	270
12	300

FUENTE: Manual IMX SISTEM de ABBOTT

El IMX SISTEM GLYCATED HEMOGLOBINA, es un reactivo que utiliza un aparato llamado ION CAPTURE . En este método se utiliza una fibra matrix de azúcar la cual es pre-lavada con un compuesto de bajo peso molecular, el amonio cuaternario. Este imparte una carga positiva a la matrix la cual facilita la captura de complejos de cargas negativas. Durante el ensayo los complejos de cargas negativas, polianión-anión, son formados. Dichos complejos son capturados a través de la interacción electrostática con la matriz catiónica^(1, 2).

Para la realización de esta prueba se utiliza un reactivo con alta afinidad llamado dihidroxiboronato el cual se encuentra unido a una molécula de ácido poliacrílico de alto peso molecular. Durante la prueba las moléculas afines se unen específicamente a la hemoglobina glicosilada, esto se produce a través de la interacción entre el dihidroxiboronato y las moléculas de azúcar de la hemoglobina. Es así como la hemoglobina glucosilada es fraccionada y se separa la porción no glucosilada de la molécula, a través de la interacción electrostática entre el complejo de afinidad polianiónica de la hemoglobina y la superficie catiónica de la matriz. La hemoglobina es cuantificada entonces a través de fluorescencia la cual es una propiedad natural que posee la hemoglobina^(1, 2).

Para la realización de la prueba la sangre debe ser anticoagulada, para lo cual se puede utilizar EDTA o heparina, no es necesaria una preparación especial del paciente. Las muestras pueden almacenarse de 2-8 °C por 7 días, no se recomienda el congelamiento de las muestras. El volumen de sangre mínimo es de 150 mL no debe exceder de 250 mL. A

pesar de que la concentración de glucosa del entorno constituye el factor dominante que influye en la HbA_{1C}, existen factores que pueden alterar la prueba⁽¹⁾.

Puede observarse un aumento en condiciones como:

- El alcoholismo
- El embarazo
- Hiperliproteinemia 1, 4, 5
- Anemia ferropénica
- Síndrome nefrótico
- Efectos tóxicos del plomo
- Consumo de medicamentos como: aspirina, propranolol e indapamida.

Puede observarse una disminución en condiciones como:

- Eliptosis hereditaria
- Anemia por defectos en el metabolismo del glutatión
- Talasemia
- Anemia hemolítica
- Consumo de medicamentos como: benfluorex y nisoldipina pueden disminuir los valores^(1, 16).

VI. MATERIAL Y METODOS

A. Metodología

1. Tipo de Estudio

- a. Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información: Prospectivo.
- b. Según el período y secuencia del estudio: Transversal.
- c. Según análisis y alcance de resultados: Descriptivo.

2. Unidad de análisis y universo de estudio

Se tomó como sujeto de estudio a los hijos de pacientes con D.M. tipo 2 que acuden a la consulta externa de endocrinología del Hospital General San Juan de Dios, los cuales conformaron el universo de estudio.

3. Población a estudiar:

En el Hospital General San Juan de Dios se evalúan cada día aproximadamente 24 pacientes con D.M. tipo 2, el promedio de hijos por paciente es de 5, con lo cual se obtiene un universo conformado de 600 hijos de pacientes con DM tipo 2. La muestra se seleccionó utilizando el muestreo probabilístico aleatorio simple, conforme los pacientes fueron llegando a la consulta externa hasta completar un número de 100 personas.

4. Criterios de Inclusión y Exclusión

- a. Criterios de Inclusión
 - i. Sexo: masculino y femenino
 - ii. Edad: > 20 años y < 75 años
 - iii. Hijo de paciente con D.M. tipo 2
 - iv. Sin antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
 - vi. Que presente un ayuno previo de 14 horas
- b. Criterios de Exclusión
 - i. Que el paciente no desee participar en el estudio
 - ii. Pacientes que ingieran medicamentos como Beta bloqueadores ASA o esteroides.
 - iii. Mujeres embarazadas.

5. Definición y Medición de Variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Sexo	Diferencia constitutiva y física de hombre y mujer.	Masculino Femenino	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la época actual	En años > 20 años-75 años	Razón
Factores de Riesgo	Característica que se detecta en una persona que se relaciona con aumento de la probabilidad de desarrollar o estar expuestos a un proceso mórbido. a. Obesidad: Aumento del peso corporal, más allá de la limitación de las necesidades esqueléticas y físicas, como resultado de acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.	Indice de masa Corporal 25-29.9 = Obesidad clase I 30-34.9 = Obesidad clase IIa 35-39.9 = Obesidad clase IIb ≥ 40 = Obesidad clase III (29)	Razón
	b. Sedentarismo Persona de hábitos inactivos que se encuentra sentado habitualmente.	Se preguntará si en las actividades que realiza se encuentra sentado	Razón

	e. Tabaquismo Acto de fumar cigarrillos d. Presión arterial elevada Aumento de la tensión vascular o sanguínea. c. Dislipidemia Nombre general aplicado a un trastorno localizado o generalizado del metabolismo de las grasas	habitualmente SI / NO Se preguntará sobre el consumo de cigarrillos: SI / NO ▪ Presión arterial sistólica >140mmhg ▪ Presión arterial diastólica >90mmhg ▪ Colesterol total >200mg/dl ▪ Colesterol HDL <35mg/dl ▪ Colesterol LDL >150 mg/dl ▪ Colesterol VLDL >40 mg/dl ▪ Triglicéridos > 170mg/dl	Razón Nominal Nominal
Glicemia Basal en Plasma Venoso	Nivel de glucosa en plasma, sin consumo de comida o bebida distinta del agua 12 horas antes de la toma de la muestra.	▪ Normal: <110 mg/dl ▪ Intolerancia a la Glucosa: >110-125 mg/dl ▪ Diabetes Mellitus: > 126 mg/dl	Razón
Prueba de tolerancia oral a la glucosa	Nivel de glucosa en plasma venoso 120 minutos luego de la administración oral de 75 g. de glucosa.	▪ Normal: <140mg/dl ▪ Intolerancia a la glucosa >140-<200mg/dl ▪ Diabetes Mellitus > 200 mg/dl	Razón
Hemoglobina Glucosilada	Nivel sanguíneo de hemoglobina unida a la glucosa .	▪ Normal 4-4.5 % (60-110 mg/dl) ▪ Intolerancia a Glucosa >6.5% (120mg/dl)	Razón

6. Instrumento de recolección de datos y medición de variables

Se elaborará una boleta de recolección de datos con base a los objetivos y variables del estudio (ver anexo No. 1).

7. Ejecución de la investigación

- Se habló con los pacientes con D.M. tipo 2 que acuden a la clínica de endocrinología sobre el estudio, se les explicó la importancia del mismo y las personas que aceptaron fueron citadas con sus hijos a la consulta externa.
- Conforme llegaron a la consulta externa, se identificarán a las personas que cumplen con los criterios de inclusión. Para la selección de la muestra se utilizó el muestreo probabilístico aleatorio simple hasta reunir 100 personas.

- c. Se les explicó a las personas sobre la prueba, la importancia de la misma y los requisitos que debían cumplir para su realización. Se proporcionó una hoja donde se hizo constar que al individuo se le informó y que si estuvo de acuerdo en participar en el estudio (consentimiento informado, ver anexo No. 2).

Se explicó a cada persona los requisitos que debía cumplir para la realización de la prueba, tomando en cuenta lo siguiente.

- i. Ayuno por lo menos 14 horas antes de la prueba
 - ii. No presentar infecciones u otra enfermedad concomitante
 - iii. Interrupción de medicamentos por lo menos 12 horas antes de la prueba (tiazidas o fenilhidantoína).
- d. Se citó a cada persona para la realización de la prueba, de acuerdo a las posibilidades de tiempo de las personas.
- e. En la boleta de recolección de datos se registraron datos como sexo, edad, factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2 y los niveles de cada una de las pruebas, asignando un número de boleta a cada persona. Previo a la toma de la muestra se pesaron y se tallaron a las personas para determinar su índice de masa corporal y la presión arterial.
- f. Las muestras fueron extraídas por el estudiante investigador en los cubículos del laboratorio clínico destinados para la extracción de muestras a las 7:30 horas.
- i. Previa asepsia y antisepsia, se extrajo la sangre del sistema venoso del antebrazo izquierdo o derecho.
 - ii. Con una jeringa de 5cc. se extrajeron 5cc. de sangre.

- iii. Se colocaron 2 cc. en un tubo de ensayo con 2 gotas de EDTA para la determinación del porcentaje de hemoglobina glucosilada. Para su determinación se utilizó el reactivo IMx SISTEM Glycated Hemoglobin de ABBOTT, utilizando para el análisis tecnológico el Ion Capture, cuyo principio es el análisis cuantitativo de la hemoglobina glucosilada por fluorescencia.
 - iv. Para la determinación de la glicemia basal en plasma venoso y el perfil de lípidos se utilizaron 3cc. de sangre coagulada.
 - v. Las muestras fueron conservadas y transportadas en un recipiente térmico con el fin de mantener una temperatura de +2 a +8°C. Fueron procesadas en los primeros 10 minutos de la extracción por el químico biólogo encargado del análisis bioquímico del laboratorio del Hospital General San Juan de Dios.
 - vi. Posteriormente cada persona ingirió una carga de 75g. de glucosa, la cual fue ingerida en un tiempo de 5 minutos.
 - vii. Se citó a las personas 2 horas después de la ingestión de la glucosa y extrajeron 2cc. de sangre (coagulada) para la determinación del nivel de glicemia en plasma (prueba de tolerancia oral a la glucosa).
- g. Para la interpretación de los resultados se tomaron en cuenta los nuevos criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus:

PRUEBA	NORMAL	INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	DIABETES MELLITUS
Glucosa lasmática en ayunas	< 110 mg/dl.	≥110-≤125 mg/dl.	≥ 126mg/dl
Glucosa plasmática a los 120 minutos	< 140 mg/dl.	≥140-<200mg/dl.	≥ 200 mg/dl.

Para interpretar el porcentaje de hemoglobina glucosilada, se tomaron como referencia los valores especificados en el manual de ABBOTT para el IMx SISTEM, se considero como valor normal un rango de 5.5% (110 mg/dl.) y tolerancia a la glucosa alterada un valor $\geq 6.5\%$ (130mg/dl) (1). Se interpretó como levemente elevada cuando no sobrepase el 1% del valor establecido y como elevada cuando sobrepase el 1% (19).

Para la interpretación del perfil lipídico se utilizaron los valores especificados en el cuadro siguiente:

Prueba	Valor de referencia
Colesterol total	Hasta 200 mg/dl
Colesterol HDL	> 35 mg/dl
Colesterol LDL	Hasta 150 mg/dl
Colesterol VLDL	Hasta 40 mg/dl
Triglicéridos	Hasta 200 mg/dl

Se citaron a los pacientes una semana después para entregar los resultados de las pruebas.

A los pacientes con las tres pruebas normales, no se les realizaron controles. Los pacientes que presentaron una o más pruebas alteradas, se les citó un mes después para la realización de una glicemia preprandial y posprandial control.

Los resultados de dichas pruebas fueron interpretados en base al siguiente cuadro:

HbA _{1C}	* G. P. A.	**G.P. A LOS 120MINUTOS	INTERPRETACION
Normal	$\geq 110 - 125$ mg/dl	Normal	Int. a la glucosa
Normal	Normal	≥ 140 mg/dl - <200mg/dl	Int. a la glucosa
Normal	≥ 126 mg/dl	Normal	Diabetes M.
Normal	Normal	≥ 200 mg/dl	Diabetes M.
Normal	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	Diabetes M.
Normal	$\geq 110 - 125$ mg/dl	$\geq 140 - \leq 200$ mg/dl	Int. a la glucosa

Elevada	Normal	Normal	Int. a la glucosa
Elevada	≥110- 125mg/dl	Normal	Int. a la glucosa
Elevada	Normal	≥140-< 200 mg/dl	Int. a la glucosa
Elevada	≥ 126 mg/dl	Normal	Diabetes M.
Elevada	Normal	≥ 200 mg/dl	Diabetes M.
Elevada	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	Diabetes M.
Elevada	≥110- 125mg/dl	≥140-<200 mg/dl	Int. a la glucosa

*GPA: GLICEMIA PLASMÁTICA EN AYUNAS

**GP:GLICEMIA PLASMÁTICA

Los datos fueron registrados en la boleta de recolección de datos.

8. Aspectos Éticos de la Investigación

El trabajo de investigación fue asesorado y supervisado por la Dra. Narda Guerrero, Endocrinóloga del Hospital General San Juan de Dios. Se entrevistó a cada persona interesada en participar en el estudio, se proporcionó información sobre la importancia del estudio, los beneficios para su salud, los riesgos posibles e incomodidades del mismo, así mismo se hizo constar que cada persona recibió dicha información a través de un consentimiento informado (ver anexo No. 2). Se le informó a las personas que la información de los resultados del estudio es confidencial y por lo tanto la entrega de resultados debía realizarse personalmente. A los pacientes en quienes se detectó intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus se les dará seguimiento en la consulta externa de endocrinología, serán evaluados por la Dra. Narda Guerrero.

9. Plan de Tabulación y Análisis de Resultados

- a. Se comparó la hemoglobina glucosilada, la glicemia basal el ayunas y la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el análisis de los resultados se realizó en base a las boletas de recolección de datos.
- b. Evaluación de la prueba
 - i. Se realizó una tabla de 4 casillas (tabla tetracórica).
 - ii. Se determinó
 - Sensibilidad de la prueba
 - Especificidad de la prueba
 - Valor predictivo positivo
 - Valor predictivo negativo
 - Nivel de tamizaje (screening)

Para la presentación de los resultados de utilizaron porcentajes simples.

B. Recursos

- 1. Materiales
 - a. Imx SISTEM glycated hemoglobin (kit de reactivo para la realización de 100 pruebas de hemoglobina glucosilada, proporcionada por el estudiante investigador).
 - b. Reactivo para la realización de glicemia en ayunas y prueba de tolerancia oral a la glucosa.
 - c. Reactivo para la realización del perfil de lípidos. (Se habló con la jefe del laboratorio clínico acordando que se realizará un donativo a través de Fundación correspondiente a Q12.00 por paciente).

- d. Ión Capture, es un aparato utilizado en el laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios para procesar la hemoglobina glucosilada.
- e. Alcohol
- f. Algodón
- g. 300 jeringas de de 5cc.
- h. 200 tubos de ensayo
- i. Anticoagulante (EDTA)
- j. Pesa y tallímetro
- k. Esfigmomanómetro y estetoscopio
- l. Libros, tesis, folletos y revistas de la biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala y Hospital General San Juan de Dios
- m. Servicio de internet de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- n. Computadora e impresora
- ñ. Hojas de papel bond tamaño carta
- o. Ordenes de laboratorio
- p. Lápiz y lapiceros

2. Físicos

- a. Clínica de endocrinología en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios
- b. Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios

3. Humanos

- a. Personal de la biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala y Hospital General San Juan de Dios
- b. Químico biólogo encargado de la realización de pruebas bioquímicas del laboratorio y personal del laboratorio del Hospital General San Juan de Dios.
- c. Asesor y revisor

- d. Personas familiares de diabeticos tipo 2 que consultan a la clínica de endocrinología en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios
- e. Estudiante investigador

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Cuadro No. 1

Distribución por edad y sexo de familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con Diabetes Mellitus (D.M.) tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2000.

EDAD	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO
21-25	5	20
26-30	6	12
31-35	2	11
36-40	2	16
41-45	1	11
46-50	1	6
51-55	0	2
56-60	0	2
61-65	1	2
TOTAL	18 (18%)	82(82%)

Fuente: Boleta de recolección de datos

De las 100 personas incluidas en el estudio, 82% son del sexo femenino y 18% del sexo masculino, predominando la gente joven ya que la mayor parte (93%) de las personas que participaron en el mismo se encuentran en edades entre 20-50 años, el valor de la media de la edad en general es de 34 años ($DS \pm 11$), siendo para el sexo masculino la media de 32 años ($DS \pm 10$) y para el sexo femenino de 35 años ($DS \pm 10$).

Cuadro No. 2

Distribución según niveles de Hemoglobina Glucosilada y edad de los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2,000.

EDAD (años)	Hemoglobina Glucosilada		
	≤ 5.4% Normal	≥5.5 - ≤6.4% Elevación Leve	≥ 6.5% Elevación Marcada
21-25	3	9	13
26-30	5	6	7
31-35	4	3	6
36-40	10	0	8
41-45	6	0	6
46-50	1	0	6
51-55	1	0	1
56-60	0	0	2
61-65	0	0	3
TOTAL	30	18	52

Fuente: Boleta de recolección de datos

Del total 70 personas (70%) presentan elevación de la hemoglobina glucosilada. Llama la atención que las personas que presentan elevación leve de la HbA1c son jóvenes ya que se encuentran en edades entre 21-35 años. Las personas que presentaron una HbA1c ≥6.5% (52 personas), 34 (65%) son menores de 40 años y las 18 personas restantes se encuentran entre 41-65 años de edad.

Cuadro No. 3

Cuadro comparativo entre la Hemoglobina glucosilada y otras pruebas convencionales para el diagnóstico de D. M. (Glicemia Preprandial, Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, Glicemia Preprandial control y Posprandial control 1 mes después) en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2000.

% Hb.* A _{1c}	GLICEMIA PREPRANDIAL INICIAL			PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA			GLICEMIA 1 MES dESPUÉS					
							PREPRANDIAL mg/dl			POSPRANDIAL Mg/dl		
	<110	≥110 ≤125	≥126	<140	≥140 <200	≥200	<110	≥110 ≤125	≥126	<140	≥140 <200	≥200
< 5.4 normal	30	0	0	28	2	0	2	0	0	2	0	0
≥ 5.5-6.4 elevación leve	17	1	0	18	0	0	18	0	0	18	0	0
≥ 6.5 elevación marcada	46	4	2	39	11	2	48	3	1	42	9	1
Total	93	5	2	85	13	2	68	3	1	62	9	1

Fuente: Boleta de recolección de datos

* % Hb.A_{1c}: Porcentaje de Hemoglobina glucosilada

Al comparar la HbA_{1c} con la glicemia preprandial y P.T.O.G.(prueba de tolerancia oral a la glucosa), se encontró que en 30 sujetos (30%) la HbA_{1c} fue normal, de estos ninguno presentó alteración en la glicemia preprandial, mientras que en la P.T.O.G. 2 sujetos (2%) mostraron alteración. Los 70 sujetos (70%) restantes presentaron una Hb.A_{1c} > de 5.5%.

De los sujetos con HbA_{1c} ≥5.5% solo 1(1%) mostró alteración en la glicemia preprandial, y al realizar el control 1 mes después no se evidencian alteraciones. Sin embargo es interesante observar que de los 52 (52%) sujetos que presentan elevación importante de la HbA_{1c} (≥6.5%), solamente 6 (6%) tenían alteración en la glicemia preprandial, mientras que en la prueba de tolerancia oral a la glucosa aumentó a un número de 13 (13%), el patrón fue similar con el control 1 mes después.

A la población que mostró alteración de una de las pruebas (que fue en 72% de los casos), se le realizó control 1 mes después. Estos son los datos que se pueden observar en el cuadro No. 2, en el que se evidencia que de los 2 sujetos (2%) con HbA_{1c} normal que inicialmente presentaron alteración en la prueba de tolerancia oral a la glucosa ninguno mostró alteración en la glicemia preprandial y posprandial control. Así mismo 1 sujeto (1%) con HbA_{1c} levemente elevada (≥5.5%), que al inicio presentó alteración, mostró una glicemia preprandial y posprandial control normales. De los sujetos con elevación importante de la HbA_{1c} (≥6.5%), que inicialmente mostraron alteración en la glicemia preprandial y la P.T.O.G. se evidencia que en el control el número se redujo a un 4% y 10% respectivamente.

Como puede observarse 70% de los sujetos estudiados presentan datos sugerentes de alteración del metabolismo de los carbohidratos, lo que se evidencia por la prueba de HbA_{1c}; sin embargo cuando se realizan las pruebas convencionales para el diagnóstico de D.M. se observa que de este 70%, solo el 7% presenta alteración en la glicemia preprandial y un 13% en la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Cuadro No. 4

Tabla tetracórica, para la comparación de la Hb.A1c y la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2,000.

		Estándar de Oro	
		Prueba de tolerancia oral a la glucosa	
		(+)	(-)
Hb.A1c	(+)	A 13	B 57
	(-)	C 2	D 28

Fuente: Boleta de recolección de datos

De las 100 personas sometidas a la prueba 13 fueron positivas a ambas pruebas, 57 fueron positivas para la hemoglobina glucosilada pero negativas a la P.T.O.G., 2 fueron negativas a la Hb. Glucosilada y positivas a la P.T.O.G. y 28 fueron negativas a ambas pruebas.

- Sensibilidad de la prueba: $S = a / a + c \times 100$
 $13 / 13 + 2 \times 100 = 87\%$
- Especificidad de la prueba: $E = b / b + d \times 100$
 $57 / 57 + 28 \times 100 = 67\%$
- Valor predictivo positivo: $Vpp = a / a + b \times 100$
 $13 / 13 + 57 \times 100 = 19\%$
- Valor predictivo negativo: $Vpn = c / c + d \times 100$
 $2 / 2 + 28 \times 100 = 7\%$
- Nivel de Tamizaje (screening): $a + b / a + b + c + d \times 100$
 $13 + 57 / 13 + 57 + 2 + 28 \times 100 = 70\%$

Cuadro No. 5

Índice de Masa Corporal en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2,000.

IMC* Hb. A_{1c}	<18.5 Bajo peso	18.5-4.9 Normal	25-29.9 Obesidad Clase I	30-34.9 Obesidad Clase IIa	35-39.9 Obesidad Clase IIb	≥ 40 Obesidad Clase III
< 5.4	0	16	6	6	2	0
≥ 5.5-<6.4	0	14	2	1	0	1
≥ 6.5	1	25	16	7	1	2
TOTAL	1	55	24	14	3	3

Fuente: Boleta de recolección de datos

*Índice de masa corporal en kg/m²

En relación a los factores predisponentes para el desarrollo de D.M, solo un 44% del total (30) personas presentan obesidad y de ellos un 59% evidenció una HbA_{1c} ≥6.5%.

Cuadro No. 6

Sedentarismo en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D. M. Tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2,000.

HbA_{1c}	SEDENTARISMO	
	SI	NO
< 5.4	10	20
≥ 5.5 a <6.4	11	7
≥ 6.5	27	25
TOTAL	48	52

Fuente: Boleta de recolección de datos

Al realizar la correlación del sedentarismo con la Hb.A_{1c} se obtuvo que del total de las personas que presentaron elevación de la misma (70 personas) 38 presentaron sedentarismo, de las cuales un 11 presentó la HbA_{1c} levemente elevada y 27 marcadamente elevada. En este cuadro se puede observar que la frecuencia de sedentarismo es mayor en las personas con elevación importante de la HbA_{1c} (≥ 6.5%).

Cuadro No. 7

Tabaquismo en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2000.

HbA_{1c}	TABAQUISMO	
	SI	NO
< 5.4	4	26
≥ 5.5 a <6.4	3	15
≥ 6.5	3	49
TOTAL	10	90

Fuente: Boleta de recolección de datos

Del total de las personas sometidas al estudio 10 refirieron que si fuman, de las cuales 6 presentaron la Hb.A1c elevada.

Cuadro No. 8

Presión arterial en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2,000.

Hb A_{1c}	Presión Arterial Sistólica		Presión Arterial Diastólica	
	< 140 mmHg	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg	≥ 90 mmHg
< 5.4%	29	1	30	0
≥5.5-<6.4%	17	1	18	0
≥ 6.5	46	6	47	5
TOTAL	92	8	95	5
TOTAL	100		100	

Fuente: Boleta de recolección de datos

Se observa que del total de las personas que presentaron HbA1c elevada (70 personas), 7 presentaron elevada la P.A.S., de los cuales un 1 presentó elevación leve de la HbA1c y 6 presentaron elevación importante de la misma. Con respecto a la P.A.D. del total de las personas con elevación de la HbA1c, 5 mostraron elevación leve y 5 elevación importante de la misma. Se puede observar que 10 de las personas estudiadas mostraron alteración en el metabolismo de los carbohidratos a través de la HbA1c y también presentaron hipertensión arterial.

Cuadro No. 9

Perfil de lípidos en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el período de julio a septiembre de 2,000.

%Hb. A _{1c}	COLESTEROL *								TGL**	
	TOTAL		HDL		LDL		VLDL			
	<200	≥200	< 35	≥ 35	<150	≥150	< 40	≥ 40	<200	≥200
< 5.4	20	10	9	21	28	2	23	7	23	7
≥5.5<6.4	14	4	0	18	15	3	18	0	18	0
≥ 6.5	34	18	6	46	44	8	42	10	33	19
TOTAL	68	32	15	85	87	13	83	17	74	26

Fuente: Boleta de recolección de datos

* Colesterol total, HDL, LDL y VLDL en mg/dl

**TGL: Triglicéridos en mg/dl

De las 70 personas con elevación de la HbA1c, 22 (31%) muestran colesterol total ≥200mg/dl, sin embargo se puede observar que el porcentaje de sujetos con alteración de las lipoproteínas no es tan elevado. Es notorio que la alteración en los lípidos predomina en las personas con HbA1c ≥6.5%.

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La D.M. es considerada por la OMS como uno de los problemas más apremiantes que enfrenta el mundo en la actualidad, dicha entidad ha detectado incrementos en la prevalencia de D.M. en diferentes países del mundo, particularmente en los considerados “en desarrollo”, sociedades con estilos de vida “modernos”. Se estima que para este año hayan más de 100 millones de individuos afectados en todo el mundo, otras fuentes sugieren que este dato será de más de 150 millones⁽⁶⁾.

En nuestro país como problema de salud pública es una de las principales causas de atención médica, tanto de hospitalización como de consulta externa. Actualmente se ha colocado entre las primeras diez causas de mortalidad y su importancia radica en que, además de desarrollarse complicaciones que invalidan al paciente, con frecuencia se asocia a enfermedades crónicas como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia, obesidad, enfermedad vascular cerebral o desarrollo de aterosclerosis prematura⁽⁸⁾. Es necesario identificar a personas con factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad con el propósito de prevenirla, diagnosticarla en forma oportuna y así lograr el control de sus complicaciones. En tal sentido se realizó el presente estudio en 100 personas familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, sin diagnóstico de D.M.

Es notable que la participación del sexo femenino fue mayor, lo cual se atribuye a que a que la mayor parte de personas del sexo masculino no pudieron acudir al hospital para realizarse la prueba debido a su trabajo, mientras que las mujeres en su mayoría son amas de casa lo que les permitió participar en el estudio. El promedio de edad es de 39 años (+/- 11), llama la atención que de las 70 personas (70%) que presentaron

elevación de la HbA1c, 44 presentan una edad ≤ 35 años, lo que significa que más del 63% de las personas con homeostasia a la glucosa alterada es gente joven. En las personas con elevación leve de la HbA1c el rango de edad es de 21-35 años, mientras que en las que presentan elevación marcada el rango oscila entre 21-65 años, lo cual es importante ya que en otros países, como México se ha reportado que el 8.2% de la población mexicana entre 20 y 69 años presenta diabetes. El riesgo de desarrollarla aumenta conforme avanza la edad; en la población menor de 34 años es del orden del 3 %, pero entre los 64 y 74 años una tercera parte de la población tiene diabetes. El problema es aún más importante, dado que un 33% de las personas con diabetes no saben que padecen la enfermedad⁽⁶⁾.

Con el fin de evaluar los beneficios de la Hb.a1c (Hemoglobina Glucosilada) como prueba para la detección temprana de alteración en el metabolismo de los carbohidratos, en el cuadro No. 2 se comparó dicha prueba con otras pruebas convencionales como la glicemia preprandial y la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Al comparar la glicemia preprandial (glicemia en ayuno de 14 horas, la cual es una de las pruebas más utilizadas en D.M.) con la Hb.A1c (cuadro No. 2), la alteración en el metabolismo de los carbohidratos evidenciada a través de la HbA1c, fue confirmada en un 10% de las personas que presentaron elevación de la misma, mientras que un 90% presentó la glicemia preprandial normal, esto sugiere que según la glicemia preprandial en estas personas los valores no evidencian ni alteración en la tolerancia a la glucosa ni D. M., mientras que los niveles de glucosilación ($\geq 5.5\%$ que equivale a 110mg/dl de glicemia) si evidencian alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Estas concentraciones indican que estas personas presentan cierto grado de intolerancia a la glucosa, lo cual debe tomarse muy en cuenta ya que se ha reportado que aproximadamente 25 % de los pacientes con este problema desarrollan eventualmente DM tipo 2, lo cual es considerado como un riesgo potencial en el desarrollo de dicha patología⁽⁸⁾.

Se comparó la HbA1c con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (que es el estándar de oro para el diagnóstico de D.M.) (cuadro No. 2), encontrándose que del 70% de las personas que presentaron alteración en el metabolismo de los carbohidratos según la HbA1c fue confirmado en un 19%(13 personas) con la P.T.O.G. (prueba de tolerancia oral a la

glucosa) y mientras que el 81%(57 personas) no fue confirmado con dicha prueba. Esto significa que la prueba de HbA1c puede ser útil para la detección de pacientes con cierta alteración en el metabolismo de los carbohidratos, pero que no se puede hacer un diagnóstico en base a esta prueba pues un 81% no tuvo una P.T.O.G. positiva.

De las 100 personas sometidas a la prueba 13 fueron positivas a ambas pruebas, 57 fueron positivas para la hemoglobina glucosilada pero negativas a la P.T.O.G., 2 fueron negativas a la Hb. Glucosilada y positivas a la P.T.O.G. y 28 fueron negativas a ambas pruebas. Se determinó que la sensibilidad de la Hb. Glucosilada ante la P.T.O.G. es de 87%, esto indica que de 100 personas sometidas a las pruebas es capaz de detectar a 87 que son intolerantes según la P.T.O.G. Dicha prueba es específica en un 67%, es decir que de las 85 personas que corresponden al total de no intolerantes según la P.T.O.G. es capaz de detectar a 28 personas que realmente son no intolerantes. Lo que significa que puede detectar un porcentaje significativo de sujetos intolerantes a la glucosa, sin embargo al realizar el control a través de la prueba más específica que es la P.T.O.G. se encontró que del 70% con HbA1c elevada, solo 15.7% tienen intolerancia que se considera significativa y 2.85% son diabéticos; lo cual nos muestra que la prueba de HbA1c parece ser un método adecuado de tamizaje como puede observarse en el Cuadro No. 3, dado que es capaz de detectar de 100 personas a 70 (70%) que presentan alteración en el metabolismo de los carbohidratos sin presentar manifestaciones de la misma. El valor predictivo positivo es del 19%, lo que significa que de las 100 personas, existen 19 que tienen la probabilidad de desarrollar intolerancia dado el hecho de ser positivas a la prueba. El valor predictivo negativo es de 7%, lo que indica que del total de las personas incluidas 7 tienen la probabilidad de ser intolerantes dado el hecho de ser negativas a la Hb.A1c. Estas personas presentan niveles de glucosa plasmática que sobrepasa el valor normal, pero que no son suficientes para confirmar el diagnóstico de D.M.⁽⁸⁾, por lo que a las personas con una o más pruebas alteradas se les realizó un control de glicemia preprandial y posprandial un mes después de la toma de las primeras pruebas.

En el cuadro No.2 respecto a las pruebas de glicemia preprandial y posprandial control 1 mes después, puede observarse que personas con el porcentaje de HbA1c normal no manifestaron intolerancia, tampoco las

personas con elevación leve de la HbA1c presentaron niveles de glicemia elevados, mientras que las personas con una HbA1c $\geq 6.5\%$ si presentaron elevación de la glicemia preprandial y posprandial control. Es notable que hubo una disminución en la frecuencia de casos de intolerancia a la glucosa en la segunda prueba lo cual pudo verse influenciado por el plan educacional inicial proporcionado a las personas con respecto a la dieta.

El origen de la D.M. es multifactorial, en la cual se han implicado desde factores genéticos, ambientales, hasta cambios en el estilo de vida de la sociedad contemporánea, como el tipo de alimentación rica en azúcares refinados, grasas saturadas, el consumo de las llamadas “comidas rápidas”, el sedentarismo, etc... los cuales predisponen a que la D.M. se manifieste⁽⁸⁾. En este estudio se consideró importante la medición de dichos factores de riesgo, tomándose como el principal factor de riesgo la historia familiar de diabetes mellitus en primer grado de consanguinidad, se tomaron en cuenta la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo, la hipertensión arterial y las dislipidemias.

La obesidad es el factor ambiental más importante en el desarrollo de D.M. tipo 2 en ambos sexos, así mismo se asocia con un aumento en el riesgo de condiciones prediabéticas como la intolerancia a la glucosa y defectos en el metabolismo de los carbohidratos, como lo es la resistencia a la insulina^(6,8). En varios estudios se ha demostrado que a mayor grado de obesidad, mayor es el riesgo de D.M., en el cuadro No. 3 se evidencia que existen personas que presentan un índice de masa corporal elevado ($>25 \text{ kg/m}^2$) con valores de Hb.A1c elevados, lo que significa que dichas personas presentan cierto grado de obesidad y glicosilación que los predispone a D.M. tipo 2.

La clase de obesidad que las personas presentan indican determinado riesgo sanitario siendo para las personas con obesidad clase I un riesgo sanitario moderado, para la obesidad clase IIa un riesgo sanitario alto, en la obesidad clase IIb el riesgo sanitario es muy alto y en la obesidad clase III, las personas tienen un riesgo sanitario extremadamente alto. Llama la atención que las personas que presentaron riesgos sanitarios altos en base al índice de masa corporal son del sexo femenino, y que del total de las personas (70 personas) que presentan elevación marcada de la Hb.A1c un 43% (30 personas) también presentan obesidad, este aspecto es importante si se habla de prevención ya que

más del 75% del riesgo modificable podría ser reducido atacando el problema de la obesidad⁽⁶⁾.

Otro de los factores ambientales implicado en el desarrollo de D.M. tipo 2 es la inactividad física, en el estudio (cuadro No. 4) los modos de vida sedentarios se presentaron en un 38% del total de las personas con HbA1C elevada, estos resultados indican que el sedentarismo en la población estudiada si constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo D. M. tipo 2.

Con respecto al tabaquismo (cuadro No. 4), de la población estudiada de las personas que presentaron Hb glucosilada elevada, 6 personas presentaron dicho factor de riesgo, es un mínimo el porcentaje de personas con tabaquismo, pero que asociado a otros factores de riesgo constituye un riesgo potencial para el desarrollo de D. M.

Debido a que la prevalencia hipertensión arterial entre la población diabética es mayor que en la población no diabética, es considerada como uno de los factores de riesgo para D.M. por lo que a cada persona previo a la toma de la muestra se le midió la presión arterial, (cuadro No. 5) aunque este factor de riesgo es de suma importancia en este estudio no es tan frecuente ya que una mínima porción de la muestra presentó la presión arterial elevada.

Las anormalidades de los lípidos y lipoproteínas son comunes en la diabetes, y debido a que la determinación del perfil de lípidos debe ser parte de la evaluación ante la sospecha de diabetes mellitus, en el presente estudio se aplicó el término dislipidemia como un nombre general de un trastorno localizado o generalizado del metabolismo de las grasas.

Con estos resultados se podría decir que estas personas presentan un perfil dislipidémico que los predispone a diabetes mellitus, según las Clínicas de Norteamérica la anormalidad predominante de lípidos en la D.M. es la hipertrigliceridemia, evidenciado en este estudio ya que es la anormalidad más frecuente, seguida por la hipercolesterolemia. De los tipos de colesterol el que más frecuente se elevó fue el VLDL, seguido por el colesterol HDL y el menos frecuente el LDL, en ciertos estudios se ha demostrado que niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, niveles altos de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, colesterol total o triglicéridos incrementan el riesgo, mientras que niveles altos de colesterol

de las lipoproteínas de alta densidad aparentemente tienen un efecto protector, por lo que niveles bajos constituyen un factor de riesgo^(6,8,29). Llama la atención que la frecuencia de alteración de los niveles de las lipoproteínas no es tan elevada, lo cual puede explicarse a que la población estudiada es una población “sana”, es decir son personas sin antecedente de diagnóstico de D.M. tipo 2, quienes por los niveles de glucosilación son clasificados como personas con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, que aún no han desarrollado niveles de glicemia que alteren el perfil de lípidos.

En otros estudios similares realizados se ha comprobado que la hemoglobina glucosilada es una prueba válida para el tamizaje-detección temprana de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en personas con factores predisponentes para D.M., pero que hasta el momento no se utiliza con este fin debido a la falta de estandarización de la misma. Sin embargo los resultados de este estudio dan base para decir que la hemoglobina glucosilada es una alternativa válida para detección temprana de tolerancia alterada a la glucosa en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2.

IX. CONCLUSIONES

1. Debido al nivel sociocultural de nuestra población, las personas con factores de riesgo para D.M. tipo 2, no le prestan la atención necesaria a la realización de las pruebas para detección temprana de D.M. tipo 2.
2. Los niveles de hemoglobina glucosilada $\geq 5.5\%$ se correlaciona con una de glicemia plasmática ≥ 110 mg/dl, por lo que se puede decir que un 70%(70 personas) de las personas sometidas al estudio presentan alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Debido a que se ha comprobado que los niveles de glicosilación avanzada intervienen en el desarrollo de complicaciones diabéticas, las personas con valores de HbA1c que sobrepasan el valor establecido como normal son clasificadas como intolerantes a la glucosa lo cual constituye un riesgo potencial para el desarrollo de D.M. tipo 2.
3. Según el análisis comparativo entre la hemoglobina glucosilada la glicemia preprandial y la P.T.O.G. dicha prueba es sensible para la detección temprana de alteración en el metabolismo de los carbohidratos, pero no específica para hacer el diagnóstico de D.M. tipo 2.
4. La capacidad de la Hb.A1c para identificar personas con alto riesgo de D.M. asintomáticos frente a la Glicemia Preprandial y P.T.O.G. es de 70%, lo que constituye un nivel de tamizaje

aceptable para la detección temprana de alteración en el metabolismo de los carbohidratos.

5. El factor de riesgo más frecuente en las personas con la Hb.a1c elevada es el sedentarismo, seguido por la obesidad y las dislipidemias, en menor frecuencia se encuentra la presión arterial elevada y el tabaquismo.
6. El perfil de lípidos que se observó en el estudio se correlaciona con el perfil de lípidos característico en la D.M., ya que las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son las que se elevaron con mayor frecuencia, luego el colesterol LDL, seguido por el los niveles bajos de colesterol HDL. Con respecto a la hipertrigliceridemia, esta alteración es más frecuente en las personas que presentaron elevación de la Hb.A1c que en las que no presentaron dicha elevación.
7. La hemoglobina glucosilada es una prueba que puede ser utilizada como un criterio en la detección temprana de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en personas con factores de riesgo para D.M. tipo 2.

X. RECOMENDACIONES

1. Establecer programas de captación de pacientes diabéticos en personas con riesgo de desarrollar dicha patología y aplicar medidas de atención primaria como un papel estratégico, en la prevención y control de las complicaciones de dicha enfermedad.
2. A la población en general y en especial a las personas con alto riesgo para desarrollar D.M. se le debe hacer conciencia sobre la importancia de la detección temprana de la D.M. tipo 2.
3. Aplicar medidas destinadas a la disminución de los factores de riesgo potencialmente modificables como la obesidad, el sedentarismo, dislipidemias, hipertensión, tabaquismo y nutrición inadecuada.

XI. RESUMEN

Objetivo: Comprobar la utilidad de la hemoglobina glucosilada para la detección temprana de personas con alteración en el metabolismo de los carbohidratos en familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, en el Hospital General San Juan de Dios de julio a septiembre de 2000.

Diseño: Estudio tipo prospectivo, transversal y descriptivo. Para la selección de la muestra se utilizó el muestreo probabilístico aleatorio simple, conforme los pacientes fueron llegando a la consulta externa de endocrinología, hasta completar una muestra de 100 personas, las cuales fueron sometidas a una serie de pruebas con previo consentimiento informado (ver anexo No.2).

Material y Métodos: A 100 familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con D.M. tipo 2, (sin antecedente de diagnóstico previo de D.M. tipo 2) que consultan la clínica de endocrinología del Hospital General San Juan de Dios, se les realizó una prueba de HbA1c (utilizando el IMx SISTEM Glycated Hemoglobin de laboratorios ABBOT) y otras pruebas convencionales como la glicemia plasmática en ayunas (glicemia preprandial) y una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, con el propósito de comparar la hemoglobina glucosilada con las pruebas que comúnmente se utilizan en el diagnóstico de D.M. Las personas que presentaron una o más pruebas alteradas fueron sometidas a una segunda prueba de glicemia preprandial y posprandial confirmatorias. Para la obtención de la información se utilizó una boleta de recolección de datos (ver anexo No.1). Debido a que la etiología de la D.M. es multifactorial se midieron en dichas personas factores de riesgo como: obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemias e hipertensión arterial.

Resultados: Las personas que participaron en el estudio en su mayoría son del sexo femenino (82%), es notable la poca participación del sexo

masculino(18%).La edad promedio de las personas fue de 39años (+/- 11). Del total 70% presentó una HbA1c elevada, de las cuales un 63% son menores de 35 años. Se realizó un análisis comparativo de los resultados de las pruebas realizadas, donde se determinó que la hemoglobina glucosilada es una prueba válida para la detección-tamizaje de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en familiares con D.M. tipo 2.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. ABBOTT. Laboratories Diagnostic División. Glicated Hemoglobin. Estados Unidos. Octubre, 1997. 20p.
2. ABBOT. IM_xSISTEM Operación Manual. Ion Capture. Estados Unidos. Octubre, 1997. (pp. 5-12).
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).
Consenso sobre Prevención Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus No Insulinodependiente.
www.geocities.com/hotSprings/6178/9-2-88.htm.
4. Cecil, Bennet y Plum . Diabetes Mellitus. En: Tratado de Medicina Interna. Dirigido por Sherwin Robert S. 20^a ed. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana, 1996. Vol. II. Capítulo 205 (pp. 1449-1473).
5. Costa Angel. et.al. Utilidad de la glicemia basal y hemoglobina glucosilada para la detección de tolerancia anormal a la glucosa en familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Barcelona.
www.doyma.es/copia.ini./revistas/mc/resume...12/Res-p241.htm.
6. Conferencia "Obesidad: El caso para una intervención médica", 1^a.: 1994: Tyhney Hall, Reino Unido. Obesidad, D.M. tipo II. Reino Unido, Colwod House Medical Publications (UK), 1996. 13 p. (pp.5-10).
7. Delgado Butron, César. ¿Nos esperan más diabéticos?
CADECEUS en línea . 1999, enero/febrero, Vol. 2 (No.4).
8. Diabetes Care Center. Diabetes Mellitus. Año 2,000.

www.diabetescare.con.mx

9. Dorantes, Miguel. Diabetes Mellitus.
www.cica.es/aliens/samfyc/protoc.htm.
10. Giugliano D. et.al. Estrés Oxidativo y Complicaciones Vasculares Diabéticas. Diabetes Care. 1996. (No. 19)(pp. 257-267).
11. Grupo Diabetes SAMFyC. Cribado de Diabetes.
[www.cica.es/aliens/samfyc\(screen-1.htm](http://www.cica.es/aliens/samfyc(screen-1.htm).
12. Grupo Diabetes SAMFyC. Protocolo.
www.cica.es.aliens/samfyc/protoc.htm.
13. Guerrero, Gonzáles, Medina. Evaluación de pruebas. En: Epidemiología. 2ª. edición. Wilmington, Delaware, E.U.A. por ADDISON-WESLEY IBEROAMERICANA, 1986. 218p. (pp. 174-181)
14. Guyton, Arthur et.al. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. En: Tratado de Fisiología Médica. 9ª. edición. México D.F. McGraw-Hill Interamericana, 1997. 1179p. (pp. 1065-1075).
15. Harrison et.al. Diabetes Mellitus. En: Principios de Medicina Interna. Dirigido por: Daniel W. Foster. 14 edición. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 1998. Vol. II. 2491p. (pp.2341-2364).
16. Harrison. Pathogenesis of NIDDM. Chapter 334. Diabetes Mellitus. 21/9/99.
www.harrisonline.com/marketing/sample/entrypages/public/c.../334/pathn/main.ht.
17. Hemoglobina glucosilada.
www.Hb-glicosilada-a1c.htm.
18. Hernández Huet y Birules Pons M. Nuevos Criterios en la

Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en Salud (GEDAPS). Barcelona, 1999. Febrero 28, Vol.23 (No.3).

19. Hernández, S.D. Diabetes Mellitus.
www.cdc.gov/diabetes
20. Hofer, V.S. Control Glicémico y Complicaciones Microvasculares en diabéticos tipo 2. 1997.
www.cap-semfyc.com.
21. Klein Ronald. et.al. Relación og Glycemic Control to Diabetic Microvascular Complications in Diabetes Mellitus. Annals of Internal Medicine. 1996, January. Vol. 124 (No. 1) (pp. 86-89).
22. Mayer B.D. et.al. Relatióhship Between Fasting Plasma Glucose and Glycosilated Hemoglobin. JAMA. 1999, Abril, Vol. 281 (No. 13) (pp. 1203-1210).
23. Martín, S.J. Diabetes Mellitus. Junio 1999.
www.terra.es/personal/ims00007/diabetesdiagnostic.htm
24. Mendizabal, Hugo. Relación entre Hemoglobina Glucosilada y el Riesgo de Microalbuminuria en Diabetes Mellitus tipo 1. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1997 (pp. 1-19).
25. Nathan, D.M. The Pathophysiology of Diabetic Complications. Annals of Internal Medicine. 1996. January. Vol. 14 (No.1) (pp.90-95).
26. O.P.S. La Salud en las Américas. Washington, Organización Panamericana de la Salud, 1998, Vol. 1. Publicación Científica No. 569 (pp.183-185).
27. Rico V. B. et.al. Prevalencia de diabetes mellitus y eficiencia

diagnostica del programa de detección oportuna en una unidad de medicina familiar. Rev. Med. IMSS. México, 1995, mayo-junio. Vol. 33 (No.3) (pp.299-305).

28. Robbins. S.L. et.al. Diabetes Mellitus. En: Patología Estructural y Funcional. 5ª. Edición, Madrid. McGraw-Hill Interamericana, 1995.1448 p. (pp. 1006-1020).
29. Simposio Iberoamericano de Obesidad, 1ª.: 1998,: Paris.
Mejora del manejo de la glucemia en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos. Xenical, Orlistat. San José, Costa Rica, Publicación Científica ROCHE, 1998. 14p. (pp.3,9,10).
30. Sociedad Iberoamericana de Información Científica.
Hemoglobina Glucosilada en la Detección de Individuos Diabéticos. Buenos Aires, Argentina, 1998.
www.siicsalud.com/dato11/99316016.htm.
31. Valverde, M.A. et.al. Hipertensión arterial, obesidad y herencia en la ocurrencia de Diabetes Mellitus No Dependiente de Insulina. Rev. Med. IMSS . México, 1995. Mayo -Junio. Vol. 33 (No. 3) (pp.263-269).
32. Vega V.M.L. □niversidad del Bosque Santa Fé de Bogotá, Colombia.
33. Wareham NJ. et.al. Diabetes.
www.com.f.es/pam218/actualidadendocrino1.html
34. Yustiz R. P. El laboratorio de endocrinología.
www.sa.ammnes.net/cliliab/Hb1c.htm.
35. Yutaka S. et.al. Asociación between duración of obesidad of Non Insulino Dependent Diabetes Mellitus. American Journal of Epidemiology. 1999, Febrero. Vol. 149 (No.3) (pp.256-260)

XIII. ANEXOS

Anexo No. 1

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

UNIDAD DE TESIS

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Responsable: Lissette Carmely Torres Salazar

Carnet: 9413484

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

BOLETA No. _____

No. de Expediente del paciente con
D.M. tipo 2 _____

Nombre : _____

Fecha: _____

1. Sexo: _____

2. Edad: _____ años.

a. Obesidad: Peso _____ Talla _____ IMC _____ kg/m²

b. Presión arterial _____ mmHg

c. ¿En las actividades que desempeña diariamente generalmente se encuentra sentado? SI _____ NO _____

d. ¿Usted fuma? SI _____ NO _____

e. Perfil de lípidos

Colesterol total _____ mg/dl

Colesterol LDL _____ mg/dl

Colesterol HDL _____ mg/dl

Triglicéridos _____ mg/dl

3. Glicemia Basal en ayunas _____ mg/dl

4. Hemoglobina glucosilada _____ %

5. Prueba de tolerancia oral a la glucosa _____ mg/dl a los 120 minutos

6. Prueba control: SI _____ NO _____

a. Glicemia basal en ayunas (preprandial 1 mes después) _____ mg/dl

b. Glicemia posprandial (control 120 minutos luego de de ingestión de alimentos) _____ mg/dl.

Anexo No. 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, luego de haber sido informado (a) sobre el estudio, las pruebas del mismo y su beneficio para mi salud, hago constar que estoy de acuerdo en participar en el mismo. Si por una u otra razón no pudiera continuar en dicho estudio, se me ha informado que puedo consultar éste hospital, brindándome la atención necesaria.

f. _____