

11227
20174



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.
DIVISION DE MEDICINA INTERNA

"ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE
LAS LIPOPROTEINAS EN PACIENTES
DIABETICOS TIPO II: ESTUDIO DE
CAUSAS Y EFECTOS"

TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA EL DR.

GERARDO SANCHEZ MEJORADA FERNANDEZ



MEXICO, D. F.

1987.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I-	INTRODUCCION.....	1
	1- ANTECEDENTES HISTORICOS.....	1
	2- ASPECTOS GENERALES.....	6
	3- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.....	13
II-	HIPOTESIS.....	14
III-	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	14
IV-	MATERIAL Y METODOS.....	14
	1- GRUPO PROBLEMA.....	15
	2- GRUPO CONTROL.....	17
	3- ESTUDIO DE AMBOS GRUPOS.....	17
V-	RESULTADOS.....	19
	1- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS. ANALISIS DELAS DIFERENCIAS ENTRE AMBOS ...	19
	2- CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL GRUPO PROBLEMA.....	19
	3- CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL GRUPO CONTROL.....	22
	4- RELACION DE PACIENTES CON TRANSTORNOS DE LOS LIPIDOS EN LOS GRUPOS PROBLEMA Y CONTROL.....	24
	5- RELACION DEL COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS CON LA EDAD EN PACIENTES DEL GRUPO PROBLEMA Y GRUPO CONTROL.....	25
	6- RELACION DEL COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS CON EL GRADO DE OBESIDAD TANTO EN EL GRUPO PROBLEMA COMO EL CONTROL.....	28
	7- RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA DIABETES Y LOS LIFIDOS EN EL GRUPO PROBLEMA.....	31
	8- RELACION DEL COMPORTAMIENTO DE LOS LIPI- DOS CON EL METODO DE CONTROL EN EL GRUPO PROBLEMA.....	33
	9- SEGUIMIENTO A UN MES: RELACION ENTRE LAS VARIACIONES DE LA GLUCEMIA Y LAS MODIFI- CACIONES EN LOS LIPIDOS.....	38
	10- RELACION ENTRE LOS NIVELES DE LIPIDOS Y LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES.....	42
	11- RELACIONES ENTRE HIPERLIPIDEMIA Y ATERO ESCLEROSIS EN EL GRUPO CONTROL.....	44

VI- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	45
1- CONFORMACION Y CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS.....	45
2- COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS EN DIABE- TICOS Y GRUPOS CONTROL.....	46
3- RELACION ENTRE EDAD Y OBESIDAD CON LOS NIVELES DE LIPIDOS EN PACIENTES DIABETI- COS Y GRUPO PROBLEMA.....	46
4- RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA DIABETES Y LOS NIVELES DE LIPIDOS.....	48
5- VALIDEZ DEL HALLAZGO DE UNA MAYOR INCI- DENCIA DE HIPERLIPIDEMIAS EN PACIENTES MANEJADOS CON SULFONILUREAS.....	49
VII-CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	54

I.- INTRODUCCION

I.1.- ANTECEDENTES HISTORICOS

La Diabetes Mellitus es una enfermedad conocida desde tiempos muy lejanos, a pesar de los cual aún no ha sido posible comprender todos los aspectos referentes a ella, ni solucionar el gran número de problemas que ocasiona.

Los primeros documentos en los que se menciona una enfermedad caracterizada por la presencia de azúcar en la orina corresponden a Galeno, aproximadamente en el siglo II A.C. Desde entonces, y durante mucho tiempo, se consideró que la Diabetes era una enfermedad del riñón. Este concepto cambia cuando Avicenna (980 - 1037 A.C.) atribuye la enfermedad a un trastorno hepático. El conocimiento moderno de la Diabetes se inicia cuando Thomas Willis hace una descripción detallada del cuadro que caracteriza a las personas que tienen orina de sabor dulce. Más adelante, Claude Bernard correlaciona la glucosuria con la presencia de cantidades excesivas de azúcar en la sangre, describiendo en 1847 la función glucogénica del hígado. No fué sino hasta 1889 cuando Von Mering y Minkowsk descubren que se puede producir Diabetes Mellitus en animales extirpándoles el páncreas. Esto centró la atención en dicho organo, iniciándose un proceso que llevo al descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921. En el período entre

1956 y 1959 Sanger precisa la estructura exacta de la Insulina y la secuencia de los 51 amino ácidos que la conforman. En 1954, Franke inicia el tratamiento por vía oral de la Diabetes utilizando sulfonilureas, cuyo efecto hipoglucemiante había sido descubierto unos años antes por Loubatieres. Esta forma terapéutica modificó substancialmente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes diabéticos. A partir de los últimos años de la década de los 50s la investigación sobre Diabetes ha sido abundante; el conocimiento de la enfermedad, sus diversas formas, su fisiopatología, control, complicaciones, etc. ha ido creciendo substancialmente, a pesar de lo cual todavía quedan muchas cuestiones por resolver. Durante mucho tiempo hubo cierta anarquía en cuanto a la clasificación y tipificación de los pacientes diabéticos. Esta situación viene a ser resuelta, aunque solo parcialmente con la publicación en 1979 de las conclusiones del National Diabetes Data Group de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. (ver Tabla 1)

En cuanto al comportamiento de los lípidos en pacientes diabéticos, el primer antecedente al respecto se sitúa en 1776, cuando Mathew Dobson describe que un número importante de pacientes diabéticos tienen un suero de aspecto lechoso. Sin embargo, no es sino hasta 1924 cuando Gray descubre y publica en el American Journal of Medical Sciences que los pacientes diabéticos tienen alteraciones en el metabolismo de

Los lípidos.⁵ En 1926 Blix describe que la elevación de los

**TABLA 1 CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS
DE ACUERDO AL NATIONAL DIABETES DATA GROUP**

1- Glucosa plasmática en ayunas igual o mayor a 140
mg/dL en por lo menos dos ocasiones

2- Con curva de tolerancia a la glucosa (1.75 gr de
glucosa/Kg, 75 gramos máximo):

a) Diabetes Mellitus: glucosa plasmática igual o
mayor a 200 a las 2 horas o en cualquier otro
punto de la curva

b) Trastorno en la tolerancia a la glucosa: glu-
cemia a las 2 horas entre 140 y 200 mg/dL
y por arriba de 200 mg/dL en algún punto
anterior a las 2 horas

c) Diabetes Gestacional: dos o más valores mayo-
res de:

Ayuno: 105 mg/dL

1 Hora: 190 mg/dL

2 HRS: 165 mg/dL

3 HRS: 145 mg/dL

TABLA 2 CLASIFICACION DE LA DIABETES RECOMENDADA POR EL NATIONAL DIABETES DATA GROUP

I- DIABETES MELLITUS IDIOPATICA.

1.- Insulino dependiente o tipo I.

2.- No insulino dependiente o tipo II.

a) No obesos

b) obesos

II- DIABETES GESTACIONAL.

III-ALTERACIONES EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

IV- ANTECEDENTE DE ALTERACIONES EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

V- ALTERACIONES POTENCIALES EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

VI- DIABETES MELLITUS SECUNDARIA

TABLA 3 NIVELES DE GLUCEMIA RECOMENDADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES EN LA CURVA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

	Mosenthal y Barry	Fajans y Conn.	NDDG
Valor 1 Hr	165	185	200
Valor 2 HRS	115	140	200

Tabla 2 ver referencia 3; Tabla 3 ver referencia 8

lípidos se debe a aumento en los triglicéridos y fosfolípidos. En 1956 Adlesberg y Cols. demuestran que los niveles de lípidos en sangre se normalizan en pacientes con buen control de la glucemia. No obstante, Schrade y Cols. muestran que puede haber elevaciones significativas de los triglicéridos y ácidos grasos no esterificados aun con un buen control de la diabetes, y que en pacientes severamente descontrolados también hay elevación del colesterol. A pesar del conocimiento de la alteración de los lípidos en el suero de los diabéticos, al asunto no se le dió importancia durante mucho tiempo. Nuevamente, no es sino hasta la década de los 50s cuando se empieza a considerar la relación entre la aterosclerosis y las alteraciones de lípidos en suero. Actualmente dicha relación está plenamente demostrada.^{1,5} En los diabéticos, esto representa un doble riesgo, ya que está también demostrado que su enfermedad es por sí misma y en forma independiente de las alteraciones en los lípidos, un factor de riesgo para aterosclerosis,⁶ aun en pacientes que tienen un control adecuado de la glucemia.

A pesar de lo anteriormente expuesto, resulta un problema universal el hecho de que no se le da suficiente importancia a las alteraciones de los lípidos en diabéticos, en una época en la que es cada vez más evidente que dichos trastornos deben ser corregidos vigorosamente.⁷

1.2- ASPECTOS GENERALES

La Diabetes Mellitus es un padecimiento crónico caracterizado por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, que en forma habitual se acompaña con el tiempo de complicaciones específicas microvasculares, macrovasculares y neuropáticas.³

Actualmente se acepta que el término Diabetes Mellitus engloba a un grupo de trastornos genética y clínicamente heterogéneos, en los cuales el denominador común es la intolerancia a la glucosa; esto hace que aunque la enfermedad afecta a todos los nutrientes orgánicos, su diagnóstico dependa de la identificación de alteraciones específicas en la glucosa plasmática.

En la Tabla 1 se asienta los criterios de diagnóstico propuestos por el National Diabetes Data Group (NDDG), mismo grupo que sugirió la clasificación antes mencionada (ver Tabla 2). En cuanto a estos criterios, aun existe controversia sobre la validez de los valores propuestos, ya que muchos investigadores consideran que con ellos la curva de tolerancia a la glucosa pierde en gran medida su sensibilidad aun siendo altamente específica; es por ello que un muchos centros aun se siguen utilizando los criterios, mas sensibles, propuestos por Mosenthal y Barry o Fajans y Conn que se consignan en la Tabla 3.³ La razón por la cual el NDDG adoptó la cifra de 200 mg/dL como diagnóstica radica en estudios realizados en la población Pima, en los que se

demostró que los individuos con valores por abajo de esa cifra rara vez desarrollan manifestaciones sistémicas propias de la Diabetes. Aunque los valores de Fajans y Conn probablemente sean demasiado inespecíficos para fines de diagnóstico general, el hecho de que los pacientes considerados como normales de acuerdo a sus criterios prácticamente no desarrollan Diabetes Mellitus con el tiempo facilita la formación de parámetros para grupos de controles sanos que se vayan a comparar con pacientes diabéticos.

No es el objetivo de este trabajo presentar descripciones detalladas del metabolismo de los lípidos en pacientes diabéticos, ya que existen múltiples y excelentes revisiones del tema.^{9,10} Baste decir que tanto en los diabéticos Tipo I como en los Tipo II el trastorno más común de los lípidos es la hipertrigliceridemia, dependiente de la elevación de las lipoproteínas de muy baja y baja densidad (VLDL y LDL, respectivamente); sin embargo, la fisiopatogenia de este trastorno difiere en ambos tipos de diabéticos, ya que en los Tipo I los triglicéridos aumentan por deficiencia en la lipoproteínlipasa, enzima que desdobla a los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol y que depende para su función de la Insulina; en los diabéticos Tipo II, en los que no hay deficiencia real de Insulina, la actividad de la lipoproteínlipasa está conservada, pero la síntesis de triglicéridos de densidad muy baja en el hígado está aumentada considerablemente.¹⁰

En cuanto al colesterol, se ha demostrado que también tiende a elevarse en pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos con descontrol en las cifras de glucemia.¹¹ Este aumento parece ser consecuencia indirecta de la sobreproducción de VLDL, ya que de ellas se forman LDL, en las que el colesterol es el principal componente. También se ha demostrado que en los diabéticos Tipo II la fracción de colesterol que corresponde a lipoproteínas de alta densidad (HDL) está disminuida.¹² Este hallazgo tiene gran importancia, considerando el hecho de que el colesterol de HDL tiene un efecto protector contra la aterosclerosis.¹³

Se han descrito cuatro formas de combinación de Diabetes e hiperlipoproteinemias:

a) LIPEMIA DIABÉTICA: acumulación de VLDL y Quilomicrones con cifras sumamente elevadas en el plasma de pacientes diabéticos, que disminuyen pero no se normalizan con el control de la glucemia. Los pacientes en este grupo suelen tener familiares hipertriglicéridémicos no diabéticos, lo que sugiere la coexistencia de estas dos enfermedades.

b) DIABETES PRIMARIA E HIPERLIPOPROTEINEMIA SECUNDARIA: Elevaciones leves a moderadas en los niveles plasmáticos de lípidos en relación con el descontrol de la diabetes. Se manifiesta principalmente por hipertriglicéridemia, que raras veces excede de 500 mg/dL, pero puede añadirse hipercolesterolemia cuando la persona está consumiendo una dieta baja en carbohidratos y rica en grasas.

c) HIPERLIPOPROTEINEMIA PRIMARIA CON INTOLERANCIA SECUNDARIA A LA GLUCOSA: Esta demostrado que el número de pacientes hiperlipoproteinéimicos que tienen una curva de tolerancia a la glucosa alterada es mucho mayor que en la población general. La importancia clínica de este grupo de pacientes radica en que el tratamiento adecuado de la alteración grasa conduce a la normalización de la tolerancia a la glucosa, por lo cual no puede establecerse que estos pacientes padezcan una Diabetes Mellitus primaria.

d) DIABETES MELLITUS PRIMARIA E HIPERLIPOPROTEINEMIA PRIMARIA: Pacientes diabéticos con forma familiares de hiperlipoproteinemias (Tipo I, IIA, III v IV) en los que la normalización de la glucemia no lleva a normalización de los lípidos y que generalmente requieren de tratamientos adicionales para control de este problema.

Existe aun mucha controversia sobre las cifras de triglicéridos y colesterol a partir de las cuales deba hablarse de hiperlipidemia. Ello surge, en primer lugar, del hecho de que las cifras consideradas normales tengan grandes variaciones entre diferentes grupos de población; así, mientras en Japón cifras de colesterol por arriba de 170 mg/dL ya son anormales, en los Estados Unidos el valor superior normal esta alrededor de 250 mg/dL, aunque existe la tendencia a considerar que esta cifra esta ya por arriba de lo deseable, ya que la incidencia de enfermedad coronaria es mucho mayor en EE. UU. que en Japón. Las diferencias parecen

estar condicionadas por factores dietéticos. Desgraciadamente, en México no se han realizado estudios extensos para determinar los valores normales de lípidos plasmáticos; es por ello que como marco de referencia debemos basarnos en estudios norteamericanos, aplicables sobre todo a la población urbana de nuestro país. En este sentido, el estudio más completa hasta ahora realizado es el del "Comité Epidemiológico del Programa Clínico de Investigación de Lípidos", realizado simultáneamente en doce centros de salud de los EE. UU., abarcando diferentes grupos poblacionales, entre los que se incluyen ciudadanos de origen latino.¹⁴ En este estudio se demuestra que existe cierta tendencia a la disminución en las cifras promedio de colesterol, mientras que las de triglicéridos han tendido a aumentar; también se demuestra que para ambos elementos existen variaciones en relación con la edad y sexo. Estas variaciones se consignan en las Tablas 4 y 5.

Como ya se dijo, existen discrepancias sobre los valores que deben considerarse normales. En 1984 y 1985 el grupo de los Institutos Nacionales de Salud emitió reportes en los cuales se consigna que debe considerarse a las personas que tienen cifras de colesterol por arriba de la percentila 90 como de alto riesgo para desarrollar aterosclerosis, y aquellos con niveles arriba de la percentila 75 como de riesgo moderado.¹⁵ En cuanto a los triglicéridos, ese mismo grupo ha considerado que en individuos con colesterol normal

TABLA 4 VALORES SELECCIONADOS DE REFERENCIA PARA NIVELES PLASMATICOS DE COLESTEROL

GRUPOS DE EDADES (AÑOS)	VARONES			MUJERES		
	(PERCENTILAS)			(PERCENTILAS)		
	75	90	95	75	90	95
0 - 19	170	185	200	175	190	200
20 - 24	185	205	220	190	215	230
25 - 29	200	225	245	195	220	235
30 - 34	215	240	255	195	220	235
35 - 49	225	250	270	205	230	245
40 - 44	230	250	270	215	235	255
45 - 49	235	260	275	225	250	270
50 - 54	235	260	275	240	265	285
55 - 69	235	260	275	250	275	295
70 o mas	230	250	270	250	275	295

Tomado de: Arky RA, Perlman AJ: HYPERLIPOPROTEINEMIA: Scientific American: Medicine; Tomo II, Seccion 9, Subseccion II; Ago. 1986. Scientific American, New York.

TABLA 5 VALORES ESPECIFICOS DE REFERENCIA PARA NIVELES PLASMATICOS DE TRIGLICERIDOS.

GRUPOS DE EDAD (ANOS)	VARONES		MUJERES	
	(PERCENTILAS)		(PERCENTILAS)	
	90	95	90	95
15 - 19	120	150	115	130
20 - 24	165	200	145	170
25 - 29	200	250	145	170
30 - 34	215	265	145	170
35 - 39	250	320	160	195
40 - 44	250	320	170	210
45 - 49	250	320	185	230
50 - 54	250	320	190	240
55 - 64	235	290	200	250
65 o mas	210	260	205	240

Tomado de: Arkv RA, Perlman AJ: HYPERLIPROTEINEMIA; Medicine;
Tomo II, Seccion 9. Subseccion II; Ago. 1986.
Scientific American, New York.

no hay un riesgo elevado de aterosclerosis si la cifra de triglicéridos esta por debajo de 250 mg/dL.¹⁶ Cuando el colesterol se encuentra elevado, la cifra normal de triglicéridos sera la correspondiente a la percentila 90 (ver Tablas 4 y 5).

para fines de este estudio se consideraran los valores normales sugeridos en estos estudios.

1.3- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Aunque en México se han hecho estudios en los que se relacionan las complicaciones de la Diabetes con diversos factores, entre ellos los niveles de lípidos,¹⁷ no hay estudios recientes sobre la incidencia de hiperlipoproteinemias en pacientes diabéticos, y sobre la relación de las mismas con diversos factores, como son el control de la glucemia, el tipo de tratamiento, la edad, sobrepeso, etc. Es un hecho que el problema de las hiperlipidemias en diabéticos esta significativamente minusvaluado en nuestro medio, sobretodo a nivel institucional. Prueba de ello es el hecho de que hay gran cantidad de diabéticos con evolucion de varios años que son controlados en clínicas de primer nivel y a los que nunca se les realizan determinaciones de lípidos plasmáticos.

La necesidad de este estudio surge de la inquietud de considerar el problema en su nivel real para a partir de ello sugerir pautas de conducta que permitan resolverlo.

II HIPOTESIS

La relación entre Diabetes Mellitus e hiperlipoproteinemias es estrecha. Considerando que ambas alteraciones tiene efectos aditivos el problema debe de ser evaluado en su nivel real y en nuestro medio.

III OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1- Conocer la frecuencia con que ocurren alteraciones del metabolismo de los lípidos en paciente diabéticos tipo II.
- 2- Establecer la relación entre dichos transtornos y factores como el grado de control, el tipo de tratamiento, la edad y el sobrepeso.
- 3- Comparar la relación de este grupo de alteraciones entre aquellos pacientes que las presenten o no, contra la evaluación de las complicaciones sistémicas de la diabetes (oculares, cardiovasculares, renales y neurológicas).
- 4- Comparar la frecuencia de estas alteraciones metabólicas contra un grupo de pacientes no diabéticos.

IV MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, abierto, comparativo y longitudinal realizado en pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna entre

Enero y Octubre de 1986.

Se formaron dos grupos, el Problema y el Control.

IV.1 GRUPO PROBLEMA

Se seleccionaron 40 pacientes con Diabetes Mellitus tipo II vistos por primera vez en la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital "20 de Noviembre". Se descartaron aquellos pacientes que habian sido enviados específicamente por trastornos de los lípidos, a los pacientes con insuficiencia renal crónica significativa (depuración de creatinina < 30 ml/minuto) y a aquellos que estuvieran recibiendo tratamientos diferentes de los utilizados para el control de la Diabetes y que pudieran alterar los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos (estos medicamentos se consignan en la Tabla 5). Para el diagnóstico de Diabetes se utilizaron los criterios del National Diabetes Data Group ya mencionados previamente.

Dentro del grupo Problema se crearon tres subgrupos: el primer subgrupo correspondió a pacientes controlados exclusivamente con dieta, en el segundo subgrupo quedaron aquellos pacientes controlados con hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonilureas. El tercer subgrupo se formó con los pacientes tratados en base a insulina.

TABLA 6 DROGAS Y SUBSTANCIAS QUE MODIFICAN LOS VALORES PLASMATICOS DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS
 (Nota: Se excluyeron los medicamentos utilizados para el tratamiento de la Diabetes Mellitus)

Substancias que producen valores elevados	Substancias que producen valores menores
ACTH	ACTH
Aminipirina	Nicotinato de aluminio
Agentes anabólicos	Bicarbonato de aminopirina
Andrógenos	Acido aminosalicílico
Aspirina	Androsterona
Sales biliares	Acido ascórbico
Bilirrubinas	Sales biliares
Bromuros	Bromuros
Clopropomazina	Clortetraciclina
Clofibrato	Resinas de colestiramina
Corticosteroides	Clofibrato
Cortisona	Colchicina
Epinefrina	Corticosteroides
Eter	Dextrotiroxina
Yoduros	Difenilhidantoina
Lipomul	EDTA
Metrandrostenolona	Estrógenos
Norepinefrina	Glucagon
Parametadiona	Glucosa
Penicilamina	Haloperidol
Fenotiazinas	Heparina
Anticonceptivos orales	Kanamicina
Proteínas	Neomicina
Salicilatos	Acido nicotínico
Tiouracilo	Nitratos
Trimetadiona	Paromomicina
Triptofano	Pentilene tetrazol
Urea	Feniramidol
Viomicina	Salicilatos
Vitaminas A y D	Cloruro de sodio

Tomado de: Fischbach F., A MANUAL OF LABORATORY DIAGNOSTIC TESTS; J.B. Lippincott Company, Filadelfia; 1984, pag. 833.

Ademas de los ya mencionados, se descartó a los pacientes que tuvieran antecedentes familiares de hiperlipoproteinemias primarias, asi como a pacientes con transtornos de la absorcion intestinal, neoplasias y endocrinopatias diferentes a la Diabetes.

IV.2 GRUPO CONTROL

Se formo en base a 40 pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna que acudieron por problemas de índole general, se excluyó a todos los enfermos que tuvieran antecedentes familiares de Diabetes o Hiperlipoproteinemias; en todos se descartó el diagnostico de Diabetes Mellitus mediante de curva de tolerancia a la glucosa, utilizando los criterios de Fajans y Conn. Se seleccionaron unicamente a pacientes con glucemia en ayunas inferior a 105 mg/dL. Al igual que para el grupo problema se excluyó a todos los pacientes que estaban tomando medicamentos que pudieran alterar los valores plasmáticos de lípidos, asi como aquellos con malabsorción intestinal, neoplasias, insuficiencia renal y endocrinopatias de cualquier tipo.

IV.3 ESTUDIO DE AMBOS GRUPOS

A los 80 pacientes se les realizo un examen clinico cuidadoso enfocado a los sistemas cardiovascular, renal y nervioso periférico. Se les hicieron determinaciones de

biometría hemática, glucemia, BUN, creatinina sérica, ácido úrico, depuración de creatinina, albuminuria en orina de 24 horas, pruebas de funcionamiento hepático, colesterol y triglicéridos plasmáticos (con 14 horas de ayuno estas últimas). Se les sometió a valoración oftalmológica por el especialista, a estudio electrocardiográfico y a telerradiografía de tórax.

Para determinar el grado de obesidad, se utilizaron las tablas de peso ideal de acuerdo a edad y talla de la clínica de obesidad del Instituto Nacional de la Nutrición. De acuerdo a su peso se clasificó a los pacientes en tres subgrupos: el grupo 1 incluyó a pacientes con peso entre 10 y 20 por ciento por arriba del ideal; el grupo 2 a pacientes con sobrepeso entre 20 y 30 por ciento por arriba del ideal y el grupo 3 a pacientes con un sobrepeso mayor al 30 por ciento sobre el ideal.

IV.4 SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS

En 33 casos se pudo hacer una revaloración de los pacientes diabéticos a un mes obteniéndose determinaciones de glucemia, colesterol y triglicéridos.

IV.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos recolectados fueron sometidos a análisis estadísticos utilizando de acuerdo a los requerimientos, la distribución T de Student, la distribución χ^2 y el análisis de correlación lineal. Los estudios longitudinales a un mes fueron analizados deductivamente.

V RESULTADOS

V.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS. ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE AMBOS

En la Tabla 7 se comparan las características generales de ambos grupos, como puede observarse, no hay diferencias significativas en la edad, distribución por sexos y número de pacientes obesos en cada uno de los grupos. La distribución de los sexos por grupo de edad tampoco muestra diferencias significativas.

TABLA 7 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS

	Grupo Problema		Grupo control		Valor de P
	No.	%	No.	%	
No. de elementos por grupo	40	100	40	100	
Edad Promedio	58.3	---	56.5	---	NS
Dist. Masc.	14	35	15	37.5	NS
X Sexo. Fem.	26	65	25	62.5	NS
Obesos	12	30	18	45	NS

V.2 CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL GRUPO PROBLEMA

Ya se consignaron los promedios de edad y distribución por sexos en este grupo. En la Tabla 8 se especifican

TABLA 8 CARACTERISTICAS DEL GRUPO PROBLEMA

CARACTERISTICAS	No.	%
Método de control		
Dieta	9	22.5
Sulfonilureas	20	50
Insulina	11	27.5
Relación con el peso ideal		
No obesos	28	70
Obesos		
Grado I	5	12.5
Grado II	4	10
Grado III	5	7.5
Función renal		
Dep. creat. > 50 ml/min	29	72.5
Dep. creat. 35-50 ml/min	11	27.5
Complicaciones		
Macroangiopatía	25	62.5
HAS con aterosclerosis		
evidente	22	50
Cardiop. isquémica	6	15
EVC obstructiva	2	5
Ins. arterial perif.	10	25
Microangiopatía	29	72.5
Retinopatía	19	47.5
De fondo	5	12.5
Exudativa	9	22.5
Proliferativa	5	12.5
Cataratas	9	22.5
Neuropatía	24	60
Glomeruloesclerosis	7	17.5

ABREVIATURAS:

Dep. creat.: Depuración de creatinina

HAS: Hipertensión arterial sistémica

EVC: Enfermedad vascular cerebral

algunas características, relacionadas con el método de control, la distribución al grado de obsesidad, la función renal y la incidencia de las complicaciones propias de la Diabetes. Aunque de manera general puede decirse que el tiempo de evolución promedio de la Diabetes en nuestros pacientes fue superior a 10 años, por desgracia en muchos de ellos el dato fue difícil de recabar y poco confiable por lo cual no hubo posibilidades para incluirlo como variable para su análisis.

Para definir las complicaciones de la Diabetes, de las cuales solamente se tomaron en cuenta las crónicas, se utilizaron los siguientes criterios:

Se consideró a un paciente como portador de macroangiopatía cuando tuviera evidencia radiológica de aterosclerosis significativa con hipertensión arterial concomitante, evidencia de cardiopatía isquémica electrocardiográfica o por prueba de esfuerzo, evidencia de enfermedad vascular cerebral de tipo obstructivo o insuficiencia arterial periférica con aterosclerosis evidente.

En cuanto a la microangiopatía, la retinopatía fue detectada y clasificada en el servicio de Oftalmología. Se estableció que existía neuropatía somática en todos aquellos pacientes que tuvieron alteraciones en el reflejo aquiliano y en la sensibilidad vibrátil a nivel de los tobillos, independientemente de que tuvieran o no parestesias "en

calcetán"; también se incluyó a aquellos pacientes con mononeuropatías craneales. Por último, se consideró que un paciente sufría de glomeruloesclerosis cuando se le detectaban niveles significativos de proteinuria (> 500 mg en 24 horas) en dos ocasiones, en ausencia de infección de vías urinarias o de hipertensión arterial descontrolada.

V.3 CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL GRUPO CONTROL

En la Tabla 9 pueden encontrarse las características del grupo control en relación al grado de obesidad y, cuando la hubo, a la patología de fondo que presentaban. Todos los pacientes de este grupo tuvieron depuraciones de creatinina por arriba de 50 ml/minuto. Se seleccionaron pacientes sin evidencia alguna de hepatopatía, nefropatía, endocrinopatías, neoplasias malignas e hiperlipoproteinemias conocidas. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial esencial y otras enfermedades que no repercuten directamente en el metabolismo de los lípidos.

En todos los pacientes del grupo control se siguieron estrictamente los criterios de inclusión, independientemente de la patología de fondo. En muchos de los casos los pacientes estaban asintomáticos sin necesidad de tratamiento; cuando recibían algún medicamento, era imprescindible que no formara parte de los enlistados en la Tabla 6.

Aunque el número de pacientes hipertensos en el grupo control es alto, en el grupo problema es mucho mayor (22 vs 10), existiendo una diferencia significativa en el número de

pacientes hipertensos entre ambos grupos ($P < 0.01$)

TABLA 9 CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL

Características	No.	%
Relación con el peso ideal		
No obesos	22	55
Obesos	18	45
Grado I	7	17.5
Grado II	7	17.5
Grado III	4	10
Patología de base		
Sanos	12	30
Hipertensión Arterial	10	25
Cardiopatía reumática	5	12.5
Transt. funcionales digestivos	5	12.5
Enf. articular degenerativa	4	10
Bronquitis crónica	3	7.5
Infección de vías urinarias	1	2.5

V.4 RELACION DE PACIENTES CON TRANSTORNOS DE LOS LIPIDOS EN LOS GRUPOS PROBLEMA Y CONTROL

En la Tabla 10 se consignan las diferencias en cuanto a los valores promedio de triglicéridos y colesterol en ambos grupos y en cuanto al número de pacientes con trastornos de los lípidos. De acuerdo a lo mencionado previamente, como valores normales de colesterol y triglicéridos se utilizaron los promedios de la percentila 90 consignados en las Tablas 4 y 5.

TABLA 10 DIFERENCIAS EN EL PATRON DE LIPIDOS ENTRE GRUPOS PROBLEMA Y CONTROL

	Gpo. Problema	Gpo. Control	Diferencia
Nivel promedio de Colesterol	252 63	221 40	P < 0.010
Nivel promedio de Triglicéridos	191 172	188 63	P < 0.005
Pacientes con elevación de lípidos	24 (60%)	15 (38%)	P < 0.050
Pacientes con hipertrigliceridemia	24	8	P < 0.001
Pacientes con hipercolesterolemia	17	10	NS

Los niveles de Colesterol y Triglicéridos se expresan en mg/dL

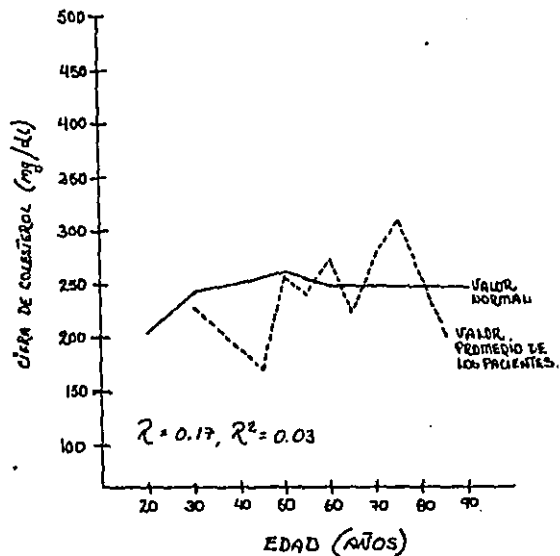
En esta Tabla resulta evidente que los niveles promedios de colesterol y triglicéridos son significativamente mayores en el grupo de pacientes diabéticos. La variación en las cifras de ambos es muy amplia en los dos grupos como lo muestran las desviaciones estándar; dentro de ellas, la mayor corresponde a los niveles de triglicéridos en los pacientes diabéticos, que fluctuaron entre 105 y 1125 mg/dL. El número total de pacientes hiperlipoproteínicos es significativamente mayor en el grupo problema; la diferencia es aun más notable cuando se considera únicamente la elevación de triglicéridos, ya que el 100 por ciento de los pacientes diabéticos e hiperlipoproteínicos tuvieron hipertrigliceridemia. Por el contrario, la diferencia entre el número de pacientes con colesterol elevado no es significativa, aunque sigue siendo mayor entre los diabéticos.

V.5 RELACION ENTRE EL COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS Y LA EDAD EN PACIENTES DEL GRUPO PROBLEMA Y GRUPO CONTROL

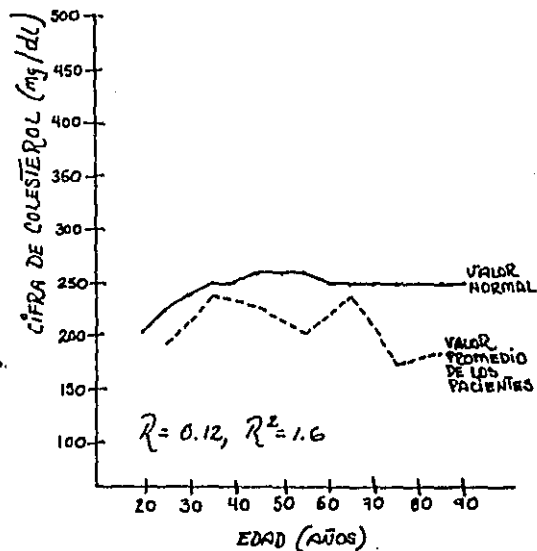
En la gráfica 1 se muestra la relación que existe entre los niveles de colesterol y la edad en el grupo de pacientes diabéticos. La gráfica 2 muestra esta misma relación en el grupo control.

Como puede observarse, en ninguno de los casos se demuestra que haya una correlación estrecha entre la edad y las cifras de colesterol. Sin embargo, si parece existir una tendencia al incremento en el número de pacientes

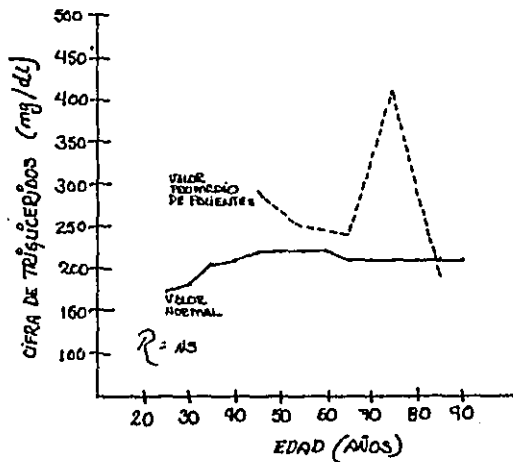
GRÁFICA 1.- NIVELES DE COLESTEROL DE ACUERDO A EDAD EN EL GRUPO PROBLEMA.



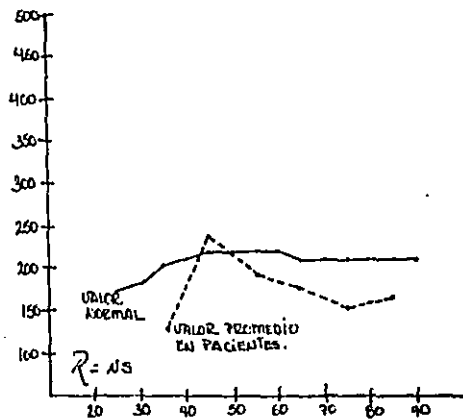
GRÁFICA 2.- NIVELES DE COLESTEROL DE ACUERDO A EDAD EN EL GRUPO CONTROL.



GRAFICA 3.- NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS DE ACUERDO A EDAD EN EL GRUPO PROBLEMA.



GRAFICA 4.- NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS DE ACUERDO A EDAD EN EL GRUPO CONTROL.



hipercolesterolemicos con la edad. Esto es mas evidente en el grupo problema, aunque no llega a haber una diferencia significativa.

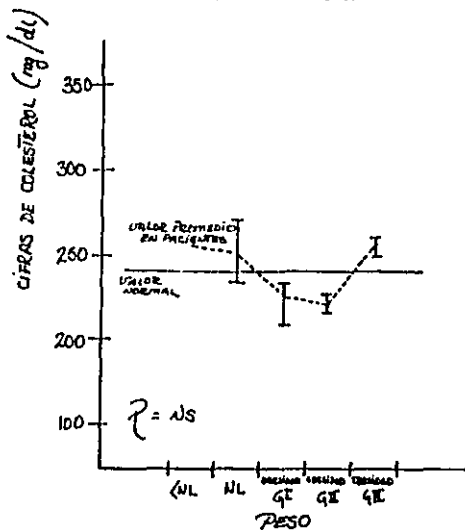
Las gráficas 3 y 4 expresan la relación entre los niveles de triglicéridos y la edad. Aquí la correlación es aun menor; la distribución de los niveles promedio de los triglicéridos séricos y de pacientes con hipertrigliceridemia no sigue un patrón específico de acuerdo a la edad.

V.6 RELACION DEL COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS CON EL GRADO DE OBESIDAD EN PACIENTES DEL GRUPO PROBLEMA Y GRUPO CONTROL

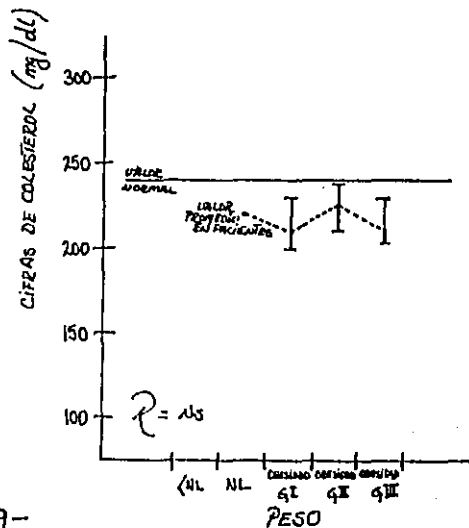
Las gráficas 5 y 6 corresponden a la relación entre el grado de obesidad y los niveles de colesterol. Aunque no se puede hablar de diferencias significativas, si es posible observar tendencias diferentes en ambas curvas. En la gráfica 5, que corresponde a los pacientes diabéticos, se hace patente que los niveles de colesterol y el número de pacientes hipercolesterolemicos tienden a ser mayores en los dos extremos de la curva ponderal; así tenemos que los niveles más altos de colesterol y el mayor número de hipercolesterolemicos se encuentran en pacientes con peso subnormal y en aquellos con obesidad extrema. Por otro lado, aunque en el grupo control la curva sigue una tendencia horizontal, el porcentaje de pacientes hipercolesterolemicos aumenta conforme lo hace tambien el grado de obesidad.

En cuanto a la relación del peso y los niveles de

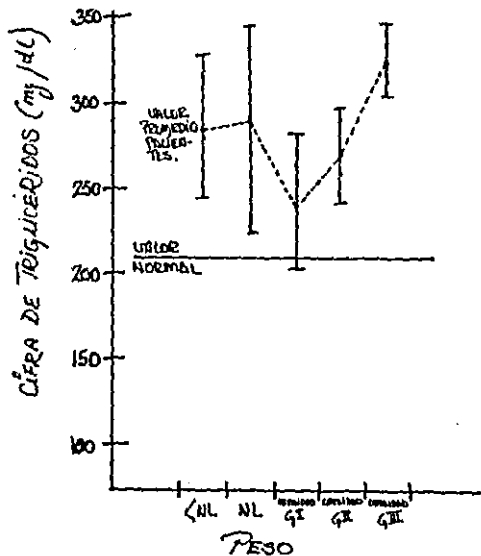
GRÁFICA 5: NIVELES DE COLESTEROL DE ACUERDO A PESO EN PACIENTES DIABÉTICOS



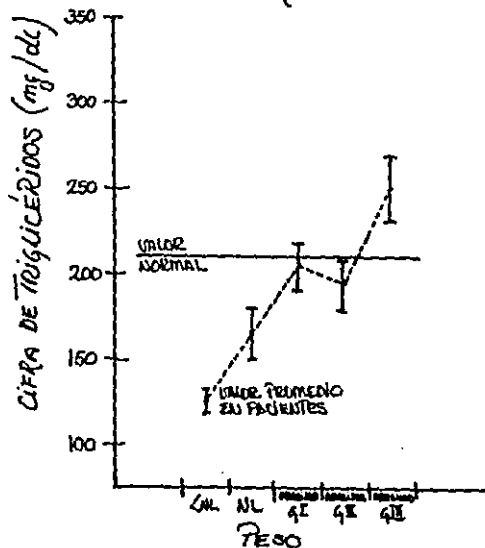
GRÁFICA 6: NIVELES DE COLESTEROL DE ACUERDO A PESO EN EL GRUPO CONTROL



GRAFICA 7.- NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS DE ACUERDO A PESO EN GRUPO PROBLEMA



GRAFICA 8.- NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS DE ACUERDO A PESO EN GRUPO CONTROL



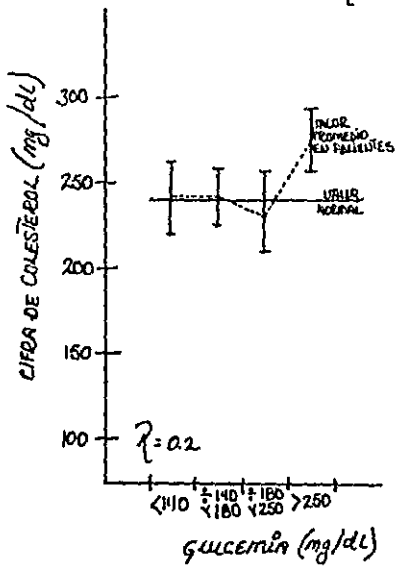
triglicéridos, expresada en las graficas 7 y 8, se aplica para los pacientes diabéticos la misma tendencia que con el colesterol: las cifras promedio mas altas y el mayor número de pacientes hipertriglicéridémicos se sitúan en los extremos de la curva, o sea, dentro de los pacientes con peso subnormal o con obesidad grado II o III. En cuanto al grupo control, puede observarse una relación importante entre el grado de obesidad y las cifras de triglicéridos, expresada en un valor de correlación lineal estadísticamente significativo ($r = 0.72$, $r^2 = 0.5$), y una diferencia significativa también ($P < 0.025$) entre los hipertriglicéridémicos obesos y no obesos.

V.7 RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA DIABÉTIS Y LOS NIVELES DE LÍPIDOS EN EL GRUPO PROBLEMA

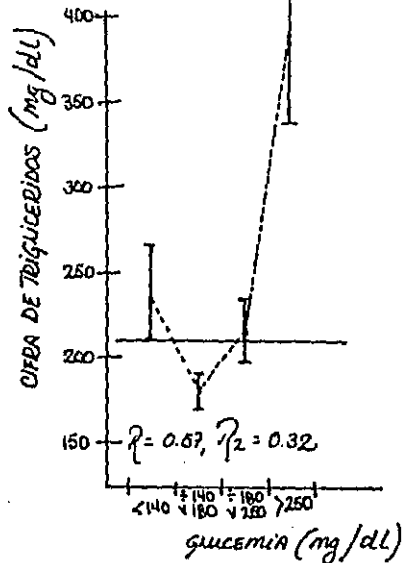
Aunque no hay una correlación estrecha entre la cifra de glucemia y los niveles de colesterol, en la grafica 9 podemos observar que tanto el número de pacientes hipercolesterolémicos como la cifra promedio de colesterol tienden a incrementarse conforme aumenta la glucemia. De hecho, el número de pacientes con colesterol elevado y glucemia superior a 250 mg/dL (10/16 pacientes) es significativamente mayor ($P < 0.050$) al número de pacientes hipercolesterolémicos con glucemias por abajo de la cifra mencionada (7/24).

Como puede observarse en la grafica 10, con los triglicéridos la situación es similar. De hecho, hay una

GRÁFICA 9.- NIVEL DE COLESTEROL EN RELACIÓN CON LA GLUCEMIA EN EL GRUPO PROBLEMA.



GRÁFICA 10.- NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS EN RELACIÓN CON LA GLUCEMIA EN EL GRUPO PROBLEMA.



tendencia clara a la correlación lineal estadística entre la cifra de glucemia y la elevación de triglicéridos ($r = 0.57$, $r^2 = 0.32$). También aquí hay una diferencia significativa ($P < 0.025$) entre los hipertriglicéridémicos con glucemias superiores a 250 mg/dL (13/16 pacientes) y aquellos con cifras de glucosa por abajo de ese valor (11/24).

V.8 RELACION DEL COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS CON EL METODO DE CONTROL EN EL GRUPO PROBLEMA

Como ya se mencionó, al grupo de pacientes diabéticos se le dividió en tres, de acuerdo al método de control que seguirán. Como ya se ha dicho, el grupo 1 incluyó a pacientes controlados con dieta, el 2 a los controlados con sulfonilureas y el 3 a los que recibían Insulina.

Para poder establecer si existe alguna relación entre el método de control de la diabetes y el comportamiento de los lípidos había primero que definir si estos tres grupos eran equiparables en cuanto a otras variables que pudieran influir en el metabolismo lipoproteico, como la edad, la relación con el peso ideal o el grado de control de la glucemia. En la Tabla 11 se comparan dichas variables. Como puede observarse, no hay diferencia significativa en las edades. Sin embargo, aunque el grupo 2 y 3 son muy similares en cuanto a los otros parámetros, el grupo controlado con dieta presenta diferencias importantes en relación con el número de pacientes obesos y con el número de pacientes descontrolados, por lo cual sería justificable que los niveles de lípidos en

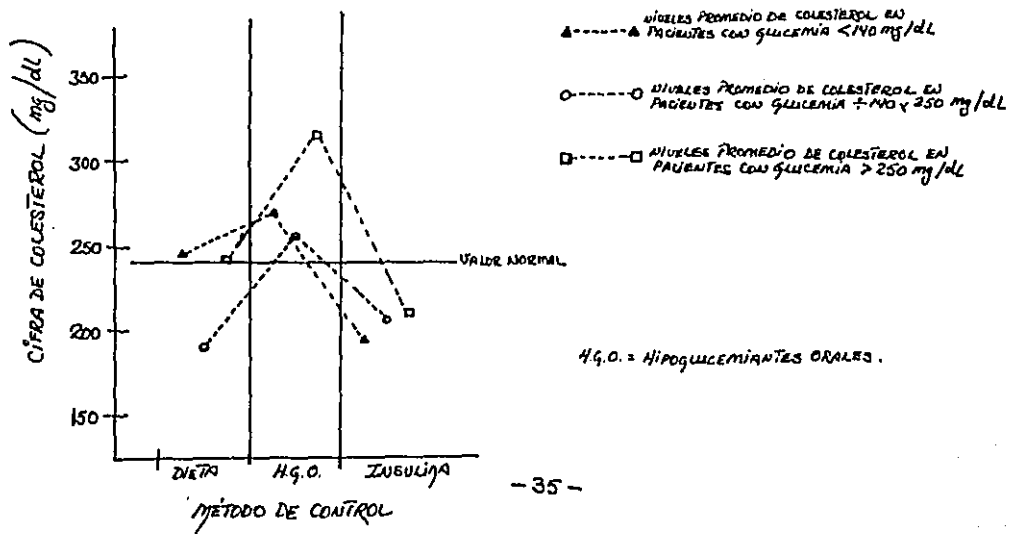
los pacientes de este grupo difieran de los otros dos.

TABLA 11 COMPARACION DE LOS SUBGRUPOS DE LOS PACIENTES DIABETICOS

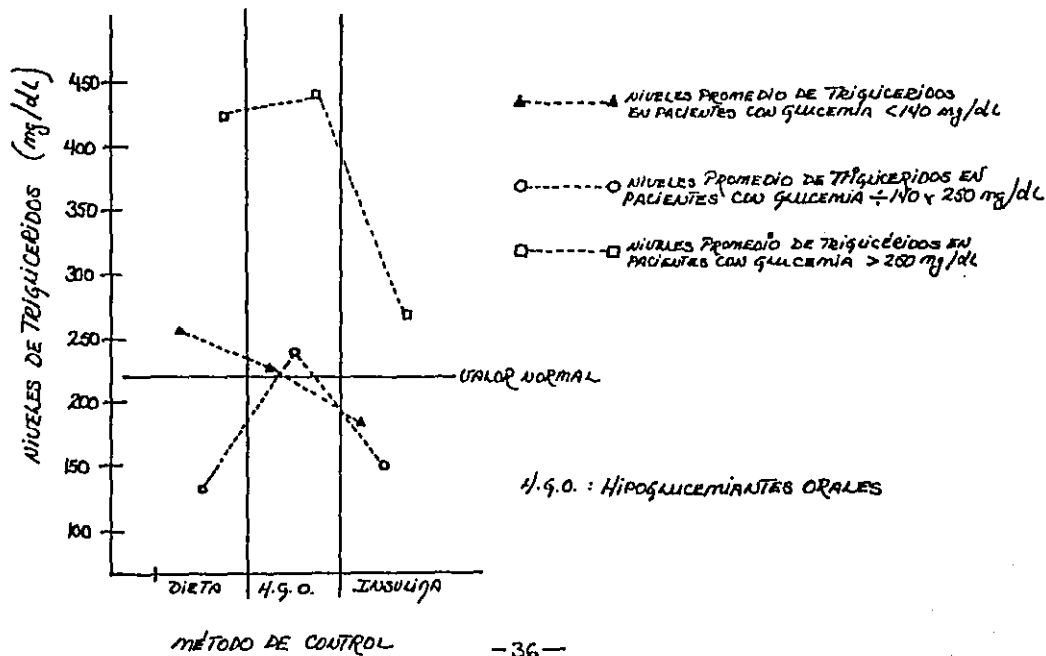
	Dieta	Sulfonilureas	Insulina
No. de Pacientes	9	20	11
Promedio de Edad	57.3	59.4	61.4
Grado de obesidad (porcentaje):			
Peso normal	33	80	82
Obesidad Grado I	33	5	9
Obesidad Grado II	22	10	0
Obesidad Grado III	12	5	9
Control de la Glucemia (porcentaje):			
< 140 mg/dL	67	25	27
140 - 250 mg/dL	11	30	27
> 250 mg/dL	22	45	46

A pesar de lo expuesto en el párrafo anterior, y tal como lo muestran las graficas 11 y 12, independientemente del grado de control glucémico obtenido y del grado de obesidad los valores promedio de triglicéridos y colesterol y el número de pacientes hiperlipoproteïnémicos tiende a ser substancialmente mayor en los enfermos controlados con

GRÁFICA 11.- NIVELES DE COLESTEROL EN GRUPO PROBLEMA EN RELACIÓN CON EL MÉTODO DE CONTROL Y CON LOS NIVELES DE GLUCEMIA.



GRÁFICA 12.- NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN GRUPO PROBLEMA EN RELACIÓN CON EL MÉTODO DE CONTROL Y CON LOS NIVELES DE GLUCEMIA.



hipoglucemiantes orales (grupo 2). Esto es sobre todo evidente para el colesterol, ya que 12 de 20 pacientes manejados con hipoglucemiantes orales tuvieron hipercolesterolemia, contra 5 de 20 pacientes manejados con dieta o Insulina. Nuevamente se hace evidente que los valores de colesterol y triglicéridos tienden a aumentar conforme lo hace el grado de descontrol de la Diabetes, aunque es de llamar la atención que en los pacientes controlados con dieta y con glucemias dentro de los normales las cifras de lípidos (sobre todo de triglicéridos) tienden a ser mayores que en aquellos tratados con algún medicamento.

En la Tabla 12, mostrada a continuación, se especifican las diferencias tanto en el nivel promedio de triglicéridos y colesterol como en el número de pacientes con cifras elevadas de esos elementos que existen entre el grupo de pacientes controlados con hipoglucemiantes orales y el resto de los diabéticos.

La comparación de estos parámetros entre los grupos de pacientes controlados con dieta o con insulina no muestra diferencias significativas; es por ello que ambos grupos se comparan en conjunto contra los pacientes manejados con sulfonilureas.

4 TABLA 12 COMPARACION DE LOS NIVELES DE LIPIDOS EN LOS
 PACIENTES DIABETICOS DE ACUERDO AL METODO DE TRATAMIENTO

	Sulfonilureas	Otros	Diferencia
Cifra promedio de colesterol sérico	284 70	220 51	$P < 0.010$
No. de pacientes hipercolesterolemicos	12/20	5/20	$P < 0.025$
Cifra promedio de Triglicéridos sericos	320 219	245 101	$p < 0.005$
No. de pacientes Hipertrigliceridémicos	15/20	9/20	$P > 0.050$

V.9 SEGUIMIENTO A UN MES: RELACION ENTRE LAS
 VARIACIONES DE LA GLUCEMIA Y LAS MODIFICACIONES EN LOS
 NIVELES DE LIPIDOS

A 35 pacientes diabeticos se les revaloró un mes despues
 de la consulta inicial, con nuevas determinaciones de
 glucaemia, colesterol y triglicéridos séricos. Fudieron
 observarse las siguientes relaciones entre las variaciones en
 la glucaemia y los niveles de lípidos.

V.9.1 Pacientes en los que disminuyó la glucaemia

- (1) En 21 pacientes hubo disminución de la glucaemia a un mes.
 de ellos, hubo tambien disminución del colesterol en 17,

y de los triglicéridos en 18. De los cuatro pacientes en que las cifras de colesterol no se redujeron, tres tenían niveles iniciales normales de glucosa y de ambos lípidos, situación que no se modificó a un mes; el otro tenía una glucemia inicial muy elevada que, aunque disminuyó, no lo hizo en forma substancial; además tenía también hipercolesterolemia inicial que después de un mes no se había modificado, mostrando un aumento de únicamente 4 mg/dL. De los tres pacientes en los que no disminuyó la cifra de triglicéridos, dos tuvieron niveles iniciales y finales de glucemia y de ambos lípidos dentro de lo normal; el otro tenía una hipertrigliceridemia importante que no se modificó aun cuando la glucemia disminuyó de 250 a 197 mg/dL.

- (2) En cuatro pacientes los niveles originales de glucemia estaban dentro de niveles normales (< 140 mg/dL); de ellos tres tenían niveles iniciales normales de ambos lípidos y el otro tenía elevación tanto de colesterol como de triglicéridos. Un mes después, los primeros tres pacientes seguían con niveles dentro de lo normal, mientras el cuarto había normalizado sus triglicéridos, persistiendo la hipercolesterolemia.
- (3) En seis pacientes las glucemias iniciales por arriba de lo normal pudieron ser controladas al cabo de un mes. En la evaluación inicial, cuatro de ellos tenían hipercolesterolemia y cinco hipertrigliceridemia. En

todos ellos, los niveles de lípidos se normalizaron un mes después junto con la glucemia. Dos pacientes tenían niveles normales de colesterol desde un inicio, y uno de ellos tenía además niveles normales de triglicéridos que disminuyeron levemente al hacerlo la glucemia.

- (4) En 11 pacientes la glucemia inicial estaba severamente descontrolada (> 250 mg/dL). De acuerdo al grado de descenso se pueden establecer dos subgrupos. El primero de ellos quedó constituido por seis pacientes, en los cuales la glucemia descendió a cifras entre 140 y 250 mg/dL. Uno de estos pacientes tuvo niveles normales de lípidos al inicio y a un mes; otro tenía niveles iniciales normales de colesterol e hipertrigliceridemia que se habían corregido un mes después; por último, cuatro pacientes tuvieron hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia iniciales, las cuales no se corrigieron al cabo de un mes. El segundo subgrupo estuvo formado por cinco pacientes en los que, aunque disminuyó la glucemia, persistió por arriba de 250 mg/dL. Todos los pacientes de este subgrupo tuvieron niveles elevados de colesterol y triglicéridos al inicio, los cuales no se corrigieron después de un mes.

V.9.2 Pacientes en los que aumentó la glucemia

- (1) En 14 de los 35 pacientes las cifras de glucemia se elevaron en el transcurso de un mes. En 13 de ellos aumentaron concomitantemente colesterol o triglicéridos.

Hubo un paciente en quien no aumentó el colesterol, pero sí los triglicéridos; este paciente tenía niveles iniciales y finales de glucemia y colesterol dentro de la normalidad. En otro paciente hubo aumento de colesterol pero no de triglicéridos; en él se observaron niveles normales de glucemia en ambas determinaciones, a pesar de lo cual presentaba hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que no se modificaron substancialmente.

- (2) En cinco pacientes, la glucemia inicial y final fueron normales a pesar del incremento; cuatro de ellos tuvieron también niveles normales de colesterol y triglicéridos al inicio y un mes después. El otro paciente es el mencionado en el inciso anterior, el cual tuvo una hiperlipidemia mixta que no se modificó al hacerle la glucemia.
- (3) Cuatro pacientes pasaron de glucemias iniciales normales a valores por arriba de lo normal. Uno de ellos tenía hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia desde un inicio, alteraciones que se incrementaron al elevarse la cifra de glucosa. Los otros tres tenían colesterol y triglicéridos iniciales normales; en ellos, el descontrol de la glucemia se acompañó de elevación de ambos lípidos hasta niveles por arriba de lo normal.
- (4) De dos pacientes con glucemias iniciales entre 140 y 250 mg/dL en los que, a pesar de aumentar, el nivel de

glucosa se mantuvo en ese mismo rango, uno tenia niveles iniciales normales de colesterol y trigliceridos, que lo siguieron siendo, aunque más cerca del límite superior, después de un mes. El otro paciente tenia colesterol inicial normal que evoluciono a hipercolesterolemia; tenia ademas hipertrigliceridemia inicial, la cual se incrementó.

- (5) En otros dos pacientes la glucemia aumento al cabo de un mes de cifras entre 140 y 250 mg/dL a niveles por arriba de esta última. Ambos tuvieron hipertrigliceridemia inicial, que aumentó un mes despues. Uno de ellos tenia al inicio valores normales de colesterol, pero desarrollo hipercolesterolemia al aumentar la glucemia; el otro ya tenia esta alteración desde la evaluación inicial, pero el problema aumentó.
- (6) Por último, dos pacientes con cifras iniciales de glucemia superiores a 250 mg/dL, ambos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, sufrieron aumento en los niveles de estos lípidos paralelos al incremento en las cifras de glucosa.

V.6 RELACION ENTRE LOS NIVELES DE LIPIDOS Y LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Dado que las microangiopatias diabeticas comparten entre si un mismo patron fisiopatológico, y que lo mismo ocurre con las macroangiopatias, en las cuales el rasgo basico es la aterosclerosis, se consideraron ambas como un solo grupo.

En la Tabla 12 pueden observarse las relaciones entre los trastornos de los lípidos y las complicaciones de la Diabetes. De acuerdo a estos resultados, existe una relación directa entre la aterosclerosis, es decir, las complicaciones macroangiopáticas, y la elevación de colesterol y/o triglicéridos. No ocurre lo mismo con las complicaciones microangiopáticas, que parecen depender de otros factores.

TABLA 12 RELACION ENTRE NIVELES DE LIPIDOS Y COMPLICACIONES DE LA DIABETES

	Colesterol Elevado	Colesterol Normal	Diferencia
Macroangiopatía	16/17 (94%)	9/23 (39%)	P< 0.001
Microangiopatía	12/17 (70%)	17/23 (74%)	NS

	Triglicéridos Elevados	Triglicéridos Normales	Diferencia
Macroangiopatía	21/24 (88%)	4/16 (25%)	P< 0.001
Microangiopatía	16/24 (67%)	13/16 (81%)	NS

Como ya se ha consignado en la Tabla B, la complicación macroangiopática más frecuente fue la cardiopatía aterosclerosa/hipertensiva, seguida por la insuficiencia arterial periférica y la cardiopatía isquémica; en cuanto a

las microangiopatías, se manifestaron sobre todo como neuropatía periférica y retinopatía. El número de glomerulosclerosis fue bajo dado que se excluyó del estudio a pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/minuto.

V.11 RELACION ENTRE HIPERLIPIDEMIAS Y ATEROESCLEROSIS EN EL GRUPO CONTROL

En la Tabla 13 presentamos la correlación entre aterosclerosis e hiperlipidemias en pacientes no diabéticos. Resulta evidente que también en estos pacientes la elevación en los lípidos se acompaña de alteraciones macrovasculares.

TABLA 13 RELACION ENTRE ATEROESCLEROSIS E HIPERLIPIDEMIAS EN EL GRUPO CONTROL

	Colesterol Elevado	Colesterol Normal	Diferencia
Con Aterosclerosis	7/10 (70%)	3/30 (10%)	P< 0.001
Sin Aterosclerosis	3/10 (30%)	27/30 (90%)	P< 0.001

	Triglicéridos Elevados	Triglicéridos Normal	Diferencia
Con Aterosclerosis	5/8 (63%)	3/32 (9%)	P< 0.001
Sin Aterosclerosis	3/8 (37%)	29/32 (91%)	P< 0.001

VI ANALISIS DE LOS RESULTADOS

VI.1 CONFORMACION Y CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS

La Consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital "20 de Noviembre" es típicamente una consulta de segundo nivel. Ello hace que el grupo control no pueda ser considerado como representativo de la población general. Así explicamos que el 25 por ciento de los pacientes de este grupo hayan sido hipertensos y que una proporción igual de pacientes haya tenido alteraciones en el metabolismo de los lípidos, incidencias mucho mayores que las reportadas en población general.¹⁹ Aun así, el grupo control resulta adecuado para fines de comparación con un grupo de pacientes diabéticos, aunque es de esperarse que la diferencia en los valores promedio de colesterol y triglicéridos y en el número de pacientes hiperlipoproteinéicos sea aun mayor al comparar un grupo de pacientes diabéticos con personas sanas de la población general.

Otro dato que llama la atención al estudiar ambos grupos es que el número de obesos sea mayor en el grupo control que entre los pacientes diabéticos. Esto se explica por el hecho de que un número importante de los pacientes diabéticos presentaban grados considerables de descontrol metabólico, generalmente por periodos prolongados de tiempo, situación que conduce a agotamiento de las reservas lipídicas y a emaciación.⁹

VI.2 COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS EN DIABETICOS Y CONTROLES

Los resultados de este estudio, muestran que la incidencia de hipercolesterolemia, aun siendo mayor en pacientes diabéticos que en no diabéticos, no llega a ser estadísticamente significativa. Esto parece ser efecto de las características de nuestro grupo control, ya que en un grupo de diabéticos en el cual el 65 por ciento de los pacientes se encuentran metabólicamente descontrolados, es de esperarse que el número de hipercolesterolémicos sea mucho mayor que en población sana. Apoyando esto se encuentra el hecho de que el nivel promedio de colesterol en el grupo problema es significativamente mayor que el del grupo control.

En cuanto a los triglicéridos, tanto la cifra promedio como el número de pacientes hipertriglicéridémicos es significativamente mayor entre los diabéticos. De hecho, su incidencia es mayor a la encontrada en grupos mucho mayores de pacientes diabéticos, que en reportes previos se encuentra alrededor del 33 por ciento¹⁸; ello probablemente se debe a que en nuestro grupo problema el número de pacientes descontrolados es muy alto; la relación entre descontrol de la diabetes e hipertriglicéridemia esta plenamente demostrada.¹⁹

VI.3 RELACION DE EDAD Y OBESIDAD CON LOS NIVELES DE LIPIDOS EN PACIENTES DIABETICOS Y GRUPO CONTROL

Aunque en ambos grupos el número de pacientes hipercolesterolémicos tendió a incrementarse con la edad, situación que resultó más evidente en el grupo problema, en ninguno de los dos casos esta tendencia representa una correlación estadísticamente válida. Revisiones del metabolismo del colesterol en humanos consignan que, aunque los niveles de colesterol tienden a aumentar con la edad, no lo hacen por arriba de los niveles normales a menos que haya otros factores agregados.²⁰

Tampoco existe correlación entre las cifras de triglicéridos y la edad.

En cuanto al comportamiento de colesterol y triglicéridos en relación con la obesidad en población no diabética, este estudio concuerda con otros reportes^{21,22}; existe una relación estrecha entre el grado de obesidad y la hipertrigliceridemia. En cuanto al colesterol, aunque también las cifras tienden a ser mayores en personas obesas, la relación no es tan clara.

En los pacientes diabéticos se observa un fenómeno curioso, de explicación sencilla: los niveles de colesterol y triglicéridos y el número de pacientes hiperlipoproteínémicos tiende a ser mayor en pacientes con peso subnormal y en obesos extremos. Ello se debe a que buena parte de los diabéticos presentaban disminución ponderal secundaria a descontrol metabólico crónico severo, factor que por sí mismo tiende a elevar los niveles séricos

de lípidos (ver más adelante); por otro lado, el efecto hiperlipidémico de la obesidad funciona igual para pacientes diabéticos que para no diabéticos.

VI.4 RELACION ENTRE EL CONTROL DE LA DIABETES Y LOS NIVELES DE LÍPIDOS

En el estudio se observa una tendencia clara de los lípidos a aumentar conforme los hace la glucemia. La relación entre descontrol diabético, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia está adecuadamente demostrada y explicada.^{23,24} La relación entre glucemia y trigliceridemia es más estrecha, ya que esta depende en forma directa de los niveles de aquella y de la disponibilidad de insulina, la cual es adecuada en diabéticos Tipo II, tales como los aquí estudiados.

La estrecha relación que existe entre el control de la Diabetes y los niveles de lípidos queda también de manifiesto al analizar el resultado de los seguimientos a un mes: la disminución de la glucemia trajo consigo una disminución proporcional en los lípidos, salvo en los casos en que los niveles de estos eran normales desde un inicio y en algunos otros casos especiales que comentaremos más adelante. La normalización de la glucemia conllevó en prácticamente todos los casos a normalización en las cifras de lípidos; por el contrario, pacientes controlados que sufrieron elevaciones de la glucemia por arriba de lo normal, presentaban tendencia prácticamente invariable a sufrir elevaciones en las cifras

**ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

de colesterol y triglicéridos.

Como ya se mencionó, hubo algunos casos en los que a pesar de disminuciones significativas en la glucemia la hiperlipidemia persistió sin modificaciones. Probablemente ello pueda explicarse por el hecho de que existen pacientes en los que la diabetes y alguna forma de hiperlipoproteïnemia se desarrollan como entidades primarias, independientes e interactuantes.²⁵ También cabe mencionar que en diabéticos obesos las hiperlipidemias pueden persistir a pesar de un adecuado control de la glucemia, mientras siga existiendo el factor sobrepeso.

VI.5 VALIDEZ DEL HALLAZGO DE UNA MAYOR INCIDENCIA DE HIPERLIPIDEMIAS EN PACIENTES MANEJADOS CON SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son medicamentos utilizados ampliamente desde la década de los 50s; su aceptación como agentes útiles en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II es prácticamente universal.²⁶ En ninguna de la revisiones extensas sobre estos medicamentos se menciona que tengan efecto hiperlipemiante; de hecho, en general se acepta que su efecto es exactamente el contrario.^{27,28} En 1970 apareció el controvertido reporte del University Group Diabetes Program²⁹, según el cual los pacientes tratados con sulfonilureas tienen un riesgo elevado de mortalidad cardiovascular; dicho hallazgo no pudo ser explicado razonablemente (no hubo elevación de lípidos en esos pacientes); con el tiempo han aparecido varios trabajos en

los que se demuestra que las conclusiones originales del citado grupo eran infundadas.³⁰

A la luz de la evidencia actual, nuestro hallazgo de que los pacientes manejados con sulfonilureas tienen valores promedio de lípidos mayores que los de otros grupos de diabéticos debe quedar sujeto a comprobación; probablemente esté en relación con dos factores de suma importancia que no fueron considerados en este estudio: la dieta y el grado de actividad. Una posibilidad digna de consideración y que explicaría el hallazgo mencionado es la de que los pacientes manejados con sulfonilureas observen una dieta menos rígida en cuanto a las proporciones de sus componentes que los otros grupos de diabéticos; esto, de poder ser demostrado en estudios posteriores, revestiría importancia terapéutica.

El papel que la dieta juega en el metabolismo de los lípidos es fundamental y esta plenamente demostrado^{31,32}, tanto en no diabéticos como en diabéticos.³³ El factor dieta no pudo ser considerado en este estudio debido a la dificultad para evaluar las características de los diferentes regímenes dietéticos seguidos por cada uno de los pacientes (el grado variable de confiabilidad, la subjetividad en las mediciones etc.) o para lograr que los pacientes se apegaran a una dieta estandar.

El ejercicio es otro de los factores que influyen determinadamente en el metabolismo de los lípidos, sobre todo en pacientes diabéticos.^{34,35} Ninguno de los pacientes del grupo problema en este estudio practicaba deportes en forma sistemática; sin embargo, el grado de actividad era muy variable entre unos y otros pacientes, por lo cual no puede descartarse que ello haya influido en la situación de que un número considerable de pacientes manejados con sulfonilureas tuvieran hiperlipidemias.

Cualquier intento posterior para corroborar el hallazgo de que las sulfonilureas influyen negativamente en el metabolismo de los lípidos deben necesariamente incluir un control adecuado de los factores ejercicio y dieta.

VI.6 RELACION ENTRE HIPERLIPIDOPROTEINEMIA, ATROESCLEROSIS, MACRO Y MICROANGIOPATIA DIABETICA

En el estudio se corroboró la estrecha relación, ya plenamente demostrada previamente, que existe entre hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia y aterosclerosis, tanto en diabéticos como en no diabéticos.^{36,37} En los pacientes diabéticos la aterosclerosis se traduce en las llamadas complicaciones macrovasculares. La relación antes mencionada ya había sido demostrada en diabéticos mexicanos.¹⁷

Por otro lado, se establece que no hay correlación directa entre los niveles de lípidos y las complicaciones

microvasculares de la diabetes. Esto también ya había sido establecido en población mexicana y en diversas fuentes internacionales. Se sabe ahora que este tipo de complicaciones está más bien en relación con el tiempo de evolución de la diabetes y con el grado de control a largo plazo de la glucemia.²⁸

VII CONCLUSIONES

La hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia son complicaciones frecuentes de la Diabetes Mellitus entre las que destacan: dieta, relación con el peso ideal, grado de control de la glucemia, actividad física y factores genéticos. Su importancia es muy grande, ya que constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis y sus manifestaciones: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia arterial periférica o enfermedad vascular cerebral. El problema es mayor, por factores ambientales, en las sociedades occidentales; ello ha llevado a la conclusión de que los trastornos de los lípidos deben ser abordados en forma agresiva. En los pacientes diabéticos es fundamental lograr que se siga con apego una dieta balanceada, de tal modo, que permita un adecuado equilibrio entre carbohidratos y lípidos, así como un buen control de la glucemia; también lo es mantener un peso cercano al ideal y realizar actividad física suficiente. Cuando estas medidas fallan, deberá recurrirse a tratamiento farmacológico.

En México no se ha sabido juzgar en su real nivel el problema de las hiperlipidemias asociadas a la Diabetes Mellitus. Ello se refleja en el hecho de que la mayoría de los pacientes diabéticos, cuando son manejados en un primer nivel de atención a la salud, no son estudiados desde el punto de vista del metabolismo lípido; aun en segundo nivel de atención es frecuente que se omita dicho aspecto. En el mismo sentido, es de llamar la atención que muchas de las dietas indicadas a pacientes diabéticos siguen la vieja escuela de limitar a veces radicalmente el aporte de carbohidratos aumentando el de lípidos, lo cual a la larga conduce a hipercolesterolemia. Esta situación podría explicar nuestro hallazgo de que los pacientes manejados con sulfonilureas (medicamento ampliamente utilizado en el primer nivel) tuvieran una mayor tendencia a presentar hipercolesterolemia. Otro fundamento para la afirmación expresada al principio del párrafo es el hecho de que en el cuadro básico de medicamentos del Sector Salud solamente este incluyó un hipolipemiante²⁹: la colestiramina, resina específica para el manejo de las hipercolesterolemias y que por desgracia es muy difícil, si no imposible, de conseguir en nuestro país. No hay otros medicamentos considerados de primera o segunda elección para el manejo de hipertrigliceridemias, hiperlipoproteinemias combinadas o hipercolesterolemias. Estudios como este demuestran que dicha conducta debe modificarse.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Rozman C.: TRATADO DE MEDICINA INTERNA DE FARRERAS; 8a Ed..
1976; Editorial Marin, Mexico. pp 563
- 2- Malins J: Clinical Diabetes Mellitus. 1a Ed., 1966. Eyre and
Spottiswoode. Londres. pp 135, 167, 312.
- 3- National Diabetes Data Group: Classification and Diagnosis of
Diabetes Mellitus and other categories of glucose
intolerance. *Diabetes* 1979, 28:1039-1057.
- 4- Steinberg D: Lipoproteins and Atherosclerosis. A look back
and a look ahead. *Arteriosclerosis* 1986, 1:406-10
- 5- Eder HA, Gidez LI: The Clinical Significance of the plasma
High Density Lipoproteins. *Medical Clinics of North America*
1982, 56(2):431-439
- 6- West KM: Epidemiology of Diabetes and its macrovascular
complications: Proceedings of the Kroc Foundation
International Conference. *Diabetes Care* 1979, 2:63-73
- 7- Symposium on Hyperlipoproteinemias and Diabetes: Overview.
Extending of indications for treating Hypercholesterolemia. *Am
Jl of Cardiology*; 1986, 57:3g-4g
- 8- Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. Textbook of
Endocrinology, 7th edition. Williams RH, Editor. WB Saunders
Co., Filadelfia 1985, pag. 10E
- 9- Bierman EL, Ginsert JA: Disorders of Lipid Metabolism.
Textbook of Endocrinology, 7th edition. Williams RH,
editor. WB Saunders Co., Filadelfia 1985, Pag. 108C

- 10- DUNN FL: Hiperlipemia y Diabetes. Clinicas Medicas de Norte America 1982, (6): 1292
- 11- Genion L, Grundy SM: Effects of Diabetes Mellitus on Cholesterol Metabolism in man. *N. Engl. JI of Med* 1977, 296:1065-1071
- 12- Calvert GD, Graham JJ, Mannik T, et al: Effects of therapy on plasma high density lipoprotein-cholesterol concentration in Diabetes Mellitus. *Lancet* 1979: 2166-69
- 13- Gordon T, Castell WP, Juchland MC et al: High Density Lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am JI of Med* 1977, 62:707-712
- 14- Rifkind SM, Seegal P: Lipid Research Clinics Program Reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia, *JAMA* 1987, 250:1849-1875
- 15- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985, 253:2080-92
- 16- Consensus Conference. Treatment of Hypertriglyceridemia. *JAMA* 1984, 251:1195-1200
- 17- Paisley RB, Arredondo LA, Villalobos LN et al: Association of Differing Dietary, Metabolic and Clinical Risk Factors with macrovascular and Microvascular Complications of Diabetes: Prevalence Study of 500 Mexican Type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984, 7:421-33

- 18- The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee:
Plasma lipid distributions in selected North-American
populations: The Lipids Research Clinics Program prevalence
Study. *Circulation* 1979, 60:427-429
- 19- Steiner G: Diabetes and Atherosclerosis: An overview.
Diabetes 1981, 30(Supl 2):1-7.
- 20- Grundy SM: Cholesterol metabolism in man. *West J Med* 1976.
128:13-15
- 21- Havel RJ: Approach to the patient with Hyperlipidemia. *Med.
Clin North Am.* 66:319-330, 1982
- 22- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al: Diabetes, blood
lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk
for women: The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1977,
87:393-397
- 23- Niukka EA, Kekki M: Plasma Triglyceride transport kinetics in
Diabetes Mellitus. *Metabolism* 1975, 22:1-22
- 24- Kissebah AH, Alfasi S, Evans DJ, et al: Plasma low density
lipoprotein transport kinetics in non-insulin dependent
Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1983, 71:665-667
- 25- Brunell JD, Hazzard WR, Motulsky AG, et al: Evidence for
Diabetes Mellitus and genetics forms of hypertriglyceridemia
as independent entities. *Metabolism* 1975, 24:1115-1121
- 26- Gerich JE: Sulfonylureas in the treatment of Diabetes Mellitus
1985. *Mayo Clinic Proc* 1985, 60:439-443
- 27- Skillman TG, Feldman JM: The Pharmacology of Sulfonylureas. *Am
J Med* 1981, 70:361-372

- 28- Jackson JE, Bressler R: Clinical pharmacology of sulfonylurea hypoglycaemic agents. *Drugs* 1981, 22:211-245, 295-320
- 29- University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. II Mortality results. *Diabetes* 1970, 19:789-830
- 30- Kilo C, Miller CP, Williamson JR: The error of the UGDP: Spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia* 1980, 19:179-185
- 31- Arntzenius AC, Kronhout B, Barth JD, et al: Diet lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis: The Leiden Intervention trial. *N Engl J Med* 1985, 312:811-815
- 32- Conner WE, Conner SL: The dietary treatment of hyperlipidemia: Rationale, technique and efficacy. *Med. Clin North Am* 1982, 56:485-494
- 33- McKenzie KM: Dietary control of Diabetes. *South Med J* 1985, 78:979-982
- 34- Vranic M, Berger M: Physical exercise and Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1979, 28:147-167
- 35- Vranic M, Berger M: Physical exercise and fuel homeostasis in Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1978, 14:210-220
- 36- Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, et al: Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med* 1977, 87:196-199

- 37- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979, 90:85-91
- 38- Clements RG, Bell DSH: Complications of Diabetes: Prevalence, detection, current treatment and prognosis. *Am J Med* 1982, 79(supl 5A):2-7
- 39- Consejo de Salubridad General: Cuadro Basico de Medicamentos del Sector Salud. Mexico, 1984. pp 9c