



105
Zej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

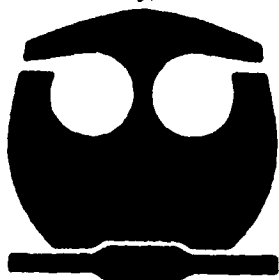
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS Y
FACTORES DE RIESGO CORONARIO ASOCIADOS
EN POBLACION DE LA CIUDAD DE MEXICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
JULIETA ROSALES NAVARRO

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS POSADAS ROMERO



MEXICO, D.F.

1985.

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

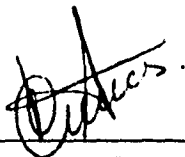
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

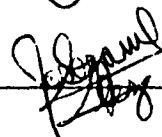
Presidente	Prof. LAURA PENICHE VILLALPANDO
Vocal	Prof. CARLOS POSADAS ROMERO
Secretario	Prof. GUILLERMO GONZALEZ VILLAMAR
1er. Suplente	Prof. ARTURO VICTOR ROSALES OLIVARES
2do. Suplente	Prof. PATRICIA MORAN WHITE

Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

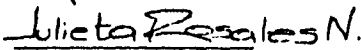
Asesor	Dr. CARLOS POSADAS ROMERO
---------------	----------------------------------



Supervisor Técnico	Q.F.B. JOSE ZAMORA GONZALEZ
---------------------------	------------------------------------



Sustentante	JULIETA ROSALES NAVARRO
--------------------	--------------------------------



Cuando Juan Gaviota volvió a la Bandada ya en la playa, era totalmente de noche. Estaba mareado y rendido. No obstante, y no sin satisfacción, hizo un rizo para aterrizar y un tonel rápido justo antes de tocar tierra. Cuando sepan, pensó, lo del Descubrimiento, se pondrán locos de alegría. ¡Cuánto mayor sentido tiene ahora la vida! En lugar de nuestro lento y pesado ir y venir a los pesqueros, ¡hay una razón para vivir! Podremos alzarnos sobre nuestra ignorancia, podremos descubrirnos como criaturas de perfección, inteligencia y habilidad.

¡Podremos ser libres!
¡Podremos aprender a volar!

Fragmento de Juan Salvador
Gaviota por Richard Bach.

Gracias Señor mío por tu presencia en mis decisiones, en mis actos y en toda mi vida. Sin ti, yo soy nada.

Papito y mamita:

Nunca he encontrado las palabras exactas que encierran todo mi agradecimiento por la manera en que llenan mi vida. La única forma que he encontrado para expresarles cuánto los amo es tratar de ser lo que esperan de mí, siguiendo un ejemplo de amor y perseverancia que he recibido siempre de ustedes.

Getita, Gaby, Rose y Richard:

Les doy las gracias por aguantar mi difícil forma de ser. Aunque ya no nos sentemos a la mesa, en el lugar que alguna vez nos correspondió, siempre seguiremos formando una bonita familia.

Salva: Quiero darte las gracias porque siempre estuviste a mi lado en mis altas y bajas en la Universidad. Siempre supiste sacarme de mis depresiones estudiantiles que afectaban todo lo demás. Tu apoyo para continuar cuando yo me rendía me hizo comprender que aunque se vea oscuro hay que seguir adelante. Ahora la vida es más seria y difícil, sin embargo, sabiendo que existen personas como tú, vale la pena vivirla.

Dr. Posadas:

Agradezco a Dios el que existan personas como usted y sobre todo agradezco la oportunidad de trabajar bajo su experiencia y sabiduría. Por todo lo que ha compartido conmigo:

MUCHAS GRACIAS!

A todo el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" doy mi más sincero y emocionado agradecimiento por su apoyo, su calidez y su paciencia para transmitirme toda la riqueza que en él se genera.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	
CAPITULO I DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	
• Definición	3
• Clasificación:	
Clases clínicas	3
Clases de riesgo estadístico	4
CAPITULO II ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS PRIMARIA	
Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)	
• Características y Factores de riesgo	6
Edad	6
Sexo	6
Variabilidad geográfica	7
Variabilidad estacional	7
Alteraciones pancreáticas	7
• Genética	6
• Autoinmunidad	9
• Secreción de Insulina	9
Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)	
• Características y factores de riesgo	11
Herencia	12
Alteraciones pancreáticas	12
Obesidad	13
Resistencia a la insulina	13
• Factores ambientales	16
• Secreción de insulina	17
Cuadro comparativo de los dos tipos de diabetes mellitus primaria	18

CAPITULO III LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS EN LA DIABETES MELLITUS

• Metabolismo normal de lípidos	19
• Anormalidades del metabolismo de lípidos en la DMID	21
• Anormalidades del metabolismo de lípidos en la DMNID	25
• Aterogénesis en el paciente diabético	29

CAPITULO IV EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

• Prevalencia	32
• Incidencia	36
• Morbilidad	37
• Mortalidad	42

OBJETIVO	46
---------------------------	-----------

TRABAJO EXPERIMENTAL

• Material y métodos:	
Tamaño de la muestra	47
Diseño muestral	47
Cuestionario	49
Medidas antropométricas	49
Exámenes de laboratorio	49
Definiciones	51
Análisis estadístico	52
RESULTADOS	53
DISCUSIÓN	65
BIBLIOGRAFÍA	69

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular constituye la causa principal de mortalidad en el paciente con diabetes mellitus (DM). El proceso ateroscleroso en estos enfermos es más común, se manifiesta a edades más tempranas, avanza con mayor rapidez y, proporcionalmente, afecta más a la mujer que al hombre. En población mexicana se ha encontrado una prevalencia elevada de DM en sobrevivientes a un infarto de miocardio, lo cual sugiere indirectamente, que en nuestro medio, al igual que en otros países, la diabetes se acompaña de una importante afección macrovascular.

Los estudios epidemiológicos realizados en México de 1962 a 1974, muestran prevalencias de 1.3% a 3.8% de diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Con metodología más sensible, investigaciones más recientes han mostrado incrementos significativos en la frecuencia de esta enfermedad. Sin embargo, en ninguna de las encuestas se ha investigado la coexistencia de DMNID y otros factores de riesgo coronario. El objetivo del presente trabajo fue determinar, mediante un estudio de corte transversal, la prevalencia de DMNID y su asociación con factores de riesgo coronario en población adulta residente de la Ciudad de México. El muestreo se realizó en forma aleatoria y en etapas múltiples, estratificando por edad y sexo. El tamaño de la muestra fue de 805 individuos. A cada participante se le aplicó un cuestionario para conocer antecedentes personales y familiares de enfermedad arterial coronaria y de sus precursores (factores de riesgo coronario); en todos se obtuvo una muestra de sangre venosa después de 12 horas de ayuno para determinar por medio de métodos bioquímicos, las concentraciones de lípidos, lipoproteínas, insulina y glucosa plasmáticas. En la población total estudiada, la prevalencia de diabetes mellitus, ajustada por edad, fue de 8.14%; 10.6% en el sexo femenino y 6.0% en el masculino. En hombres y mujeres, la frecuencia de diabetes aumentó con la

edad hasta los 64 años y disminuyó en los sujetos mayores de 65 años; un porcentaje significativo (5.9%) de individuos jóvenes (35-45 años de edad), se encontró afectado por la enfermedad. La prevalencia de diabetes aumentó con el incremento del índice de masa corporal (IMC) ($p=ns$) y de la relación cintura cadera (RCC) ($p<0.01$ en hombres y $p<0.01$ en mujeres); y fue menor ($p=ns$) en los sujetos de estrato socioeconómico alto que en los estratos medio y bajo.

En ambos sexos la diabetes se asoció significativamente con la edad avanzada [para hombres: razón de momios e intervalo de confianza al 95% [RM(IC)] 6.58 (2.66-16.49); para mujeres: 5.93 (2.82-12.55)]. También se observó asociación significativa con el infarto de miocardio [6.63(1.11-37.4)], con la hipertensión arterial [2.89 (1.39-5.99)], y con la hipertrigliceridemia [4.34 (2.0-9.40)] pero únicamente en las mujeres. En los sujetos del sexo masculino la diabetes se asoció directa y significativamente con la enfermedad vascular cerebral [17.3 (1.61-183.3)].

La frecuencia de factores de riesgo coronario fue mayor en los diabéticos que en los sujetos no diabéticos.

Esta investigación realizada en población adulta, seleccionada en forma aleatoria y que incluyó individuos de todas las clases socioeconómicas y con diferentes niveles de educación, permite concluir que en la Ciudad de México existe una prevalencia alta de DMNID que afecta a un grupo importante de individuos jóvenes. Los factores de riesgo coronario son comunes y más prevalentes en los individuos diabéticos que en los no diabéticos. Estos hallazgos destacan la necesidad de orientar recursos hacia programas de prevención primaria y secundaria, con el objetivo de disminuir la incidencia de ésta enfermedad y sus complicaciones.

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

- **Definición**

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica causada por una disminución en la secreción o en la actividad de la insulina⁽¹⁾.

Se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas cuya manifestación en el laboratorio está dada por hiperglucemia, hiperlipidemia e hiperproteinemia.

Las manifestaciones clínicas clásicas son polidipsia, poliuria polifagia y pérdida de peso. Las manifestaciones clínicas crónicas pueden ser la neuropatía, nefropatía, retinopatía y la macroangiopatía, las cuales son consecuencia del metabolismo alterado⁽²⁾.

- **Clasificación**

Considerando los mecanismos patogénicos, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció una clasificación simplificada que incluye todas las formas conocidas de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa. Esta clasificación es flexible a los nuevos hallazgos y está formada por grupos mutuamente excluyentes⁽³⁾.

A. Clases clínicas

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)

Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)

- Obeso

- No obeso

Diabetes mellitus asociada con otras complicaciones o síndromes:

- Enfermedad pancreática
- Enfermedad de etiología hormonal
- Inducidas por sustancias químicas o drogas
- Anormalidades de la molécula de la insulina o sus receptores
- Ciertos síndromes genéticos (Klinefelter)

Diabetes mellitus relacionada con la desnutrición:

- Diabetes pancreática fibrocalculosa:
Es el reemplazo progresivo de los islotes por tejido fibroso debido a la ingesta de glúcidos cianógenos que podrían ser inactivados por aminoácidos sulfatados.
- Diabetes relacionada con desnutrición con deficiencia proteica. Hay secreción deficiente de insulina, cierto grado de insensibilidad periférica a la insulina y resistencia a la cetosis.

Diabetes mellitus gestacional

Anormalidad de la Tolerancia a la Glucosa

- No obeso
- Obeso

B. Clases de riesgo estadístico

Anormalidad PREVIA de la tolerancia a la glucosa: Contempla a los individuos con tolerancia normal a la glucosa quienes previamente han tenido hiperglucemia diabética o intolerancia a la glucosa, ya sea en forma espontánea o como respuesta a un estímulo identificable.

Anormalidad POTENCIAL de la tolerancia a la glucosa: Contempla a los individuos que nunca han tenido intolerancia a la glucosa demostrable, pero con uno o más factores de riesgo para desarrollar diabetes o intolerancia a la glucosa.

CAPITULO II

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS PRIMARIA

Diabetes mellitus Insulino dependiente

La diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) es una enfermedad autoinmune crónica que provoca la destrucción de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas en sujetos genéticamente susceptibles⁽⁴⁾.

• Características y factores de riesgo

La DMID, se caracteriza por la deficiencia absoluta de insulina y por lo tanto de la dependencia del tratamiento con insulina para sobrevivir.

A pesar de que la DMID es menos prevalente que la DMNID, su importancia es grande debido a la elevada morbimortalidad que se presenta por sus complicaciones agudas y crónicas.

La incidencia de la DMID parece estar condicionada por diversos factores como son la edad, sexo, variabilidad geográfica, estaciones del año y alteraciones pancreáticas⁽⁴⁾.

Edad: En cualquier grupo étnico y en cualquier lugar geográfico, la DMID predomina en personas con edades entre 0 y 29 años de edad.

Durante la adolescencia, no hay diferencia entre los dos sexos, pero en los niños de 0 a 5 años, se ha observado que los varones presentan una peculiar vulnerabilidad. Cuando la diabetes aparece antes de la pubertad, no se detectan niveles del péptido C, lo que indica una ausencia de la secreción endógena de insulina.

Sexo: La DMID no tiene preferencia por ningún sexo. Aunque, aparentemente, su incidencia es mayor y su expresión clínica parece ser más grave y aguda en los varones; esto, no se ha podido determinar con seguridad.

Variabilidad geográfica: Se ha visto que las características físicas del lugar, el estilo de vida de la población y la patología regional, determinan la susceptibilidad a la DMID. También es indiscutible que el fondo genético común en una población, determina esta susceptibilidad.

Variabilidad estacional: Se ha encontrado que existe un mayor registro de casos nuevos en los períodos de enero a marzo y/o septiembre a noviembre (invierno y otoño). Esto, necesariamente tiene que ver con la temperatura media, la contaminación ambiental, la patología infecciosa prevalente y con los hábitos nutricionales que dependen de la época del año.

Alteraciones pancreáticas: La composición citológica del páncreas de las personas que presentan DMID, es característica.

En islotes humanos normales, existen 4 tipos de células; éstas son: células β (secretoras de insulina), células α (secretoras de glucagon), células δ (secretoras de somatostatina), y células F (secretoras de péptido pancreático). La proporción de células dentro del islote depende de la localización de éste en el páncreas; por ejemplo, en la parte posterior de la cabeza del páncreas, las células F ocupan el 76% del volumen celular endocrino, las células β el 21%, las células δ el 2% y las células α 1%; en el cuerpo y tallo del páncreas, la composición cambia a 85% de células β , 11% de células α , 3% de células δ y 1% de células F. Además, esta distribución depende de la edad del sujeto⁽⁵⁾.

En diabéticos insulino dependientes, los islotes de Langerhans están compuestos por células pequeñas en donde las dos terceras partes son células α y la tercera parte restante está ocupada por células δ , con ausencia aparente de células β ⁽⁶⁾.

Al inicio del desarrollo de la diabetes, se puede observar una hiperplasia de los islotes, especialmente de las células β , cuyos signos de hiperactividad quedan constatados por su núcleo con cromatina laxa y la presencia de partículas de RNA en su citoplasma. A pesar de esta hiperactividad, la secreción de insulina no alcanza una

adecuada homeostasis de glucosa porque el número de células β está muy reducido. Las células β no desaparecen en su totalidad; pueden ser detectadas, aunque en número muy pequeño, en 50% de personas con DMID de duración menor a 10 años y en el 18% de personas con DMID de duración de más de 10 años.

También es común encontrar células β en el tejido exócrino del páncreas del paciente con DMID. Esta observación apoya la hipótesis de Orci y Unger⁽⁵⁾ de que la secreción anormal de las células α se debe a la pérdida de contacto con las células β y δ dando lugar a la hiperglucagonemia, lo que da a la diabetes, carácter de defecto bihormonal⁽⁵⁾.

En la biopsia del páncreas de personas con DMID se pueden observar algunos fenómenos:

Insulitis. Es la infiltración linfocítica de los islotes pancreáticos; esta lesión es muy común en personas diabéticas jóvenes cuya evolución de la enfermedad es mayor a un año. Parece ser que esta infiltración sólo sucede en islotes en donde únicamente hay células β hiperactivas.

Mitosis. A pesar del fuerte estímulo glucémico que la células β soportan, no se observa mitosis.

Regeneración. Pueden observarse lóbulos en los cuales existen focos de regeneración, en donde primero aparecen células β y después van apareciendo células α y δ . Precisamente, estas células de regeneración son las que, en última instancia, son observadas en los islotes hiperactivos⁽⁵⁾.

- **Genética**

La susceptibilidad o predisposición genética de los individuos, predomina en distintos grupos étnicos y condiciones geográficas. Esta predisposición genética está relacionada con algunos genes de la región HLA-D del complejo principal de histocompatibilidad (MCH) localizados en el cromosoma 6⁽⁶⁾. Se ha visto que existe un

mayor riesgo cuando se combina la expresión de ciertos haplotipos HLA-DR y HLA-DQ; específicamente: HLA-DQ2/DQ8 combinado con HLA-DR3/DR4. También la presencia de arginina en posición 52 de la cadena α y la ausencia de aspartato en la posición 57 de la cadena β de los heterodímeros presentadores de antígeno a los linfocitos T para activarlo, confiere mayor susceptibilidad para desarrollar DMID⁽⁴⁾.

- Autoinmunidad

La modificación antigénica del páncreas activa el proceso inmune. La destrucción de las células β ocurre en personas susceptibles, como consecuencia de la exposición a factores ambientales como virus⁽⁷⁾ (coxsackie virus B4, citomegalovirus, virus de la rubéola), que disparan un proceso de autoinmunidad porque inducen la aparición de moléculas HLA-D en la superficie de las células β ; agentes tóxicos, que provocan la ruptura de las células provocando la exposición de sus proteínas⁽⁸⁾.

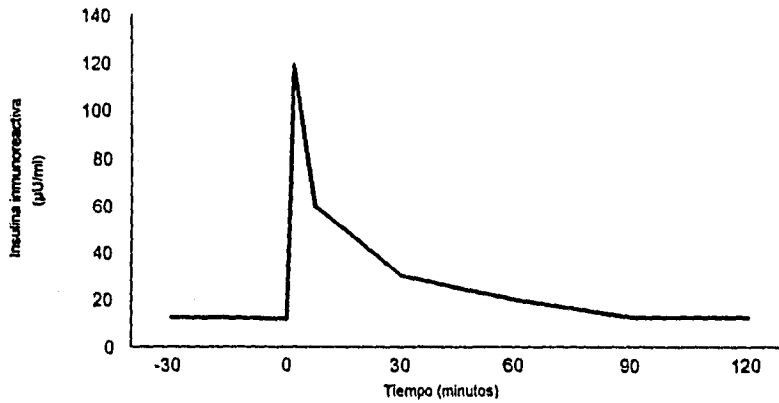
- Secreción de insulina

En una persona aparentemente sana, durante una prueba de tolerancia a la glucosa con inyección intravenosa, utilizando un pulso de 20 gramos de glucosa, se pueden observar dos fases de la respuesta insulínica:

La primera fase se inicia 1 ó 2 minutos después de la inyección y termina aproximadamente a los 10 minutos, aún cuando la concentración de glucosa se mantenga constante mediante la infusión intravenosa⁽⁹⁾. Esta primera fase depende de la liberación inmediata de los almacenamientos de insulina.

La segunda fase ocurre inmediatamente después de la primera fase, es decir, a los diez minutos de haber recibido la carga intravenosa y continúa por el tiempo que la hiperglucemia persista. La respuesta dura de 60 a 120 minutos después de la administración intravenosa y depende de la síntesis proteica dentro de la célula beta, después de haber sido estimulada por la carga de glucosa (Figura 1).

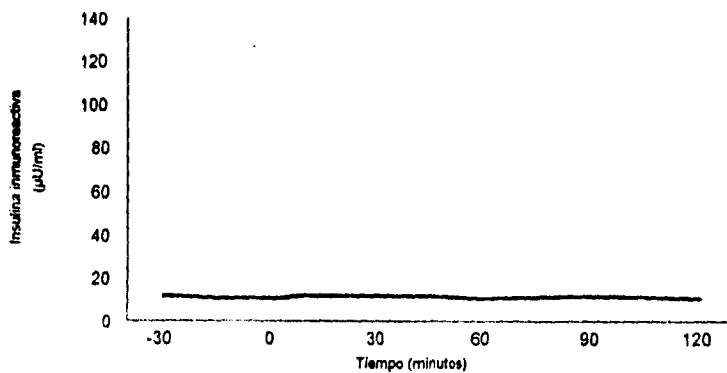
Figura 1. Liberación normal de insulina en respuesta a un pulso intravenoso de 20g de glucosa.



Pfeifer MA, Haiter JR, Porte D: Insulin secretion in diabetes mellitus. Amer J Med 1981;70:579-588.

En contraste, la infusión intravenosa de 20 gramos de glucosa en los pacientes con DMID, permite comprobar que no existe ninguna de las dos fases de secreción de insulina (Figura 2).

Figura 2. Ausencia de la liberación de insulina en respuesta a un pulso intravenoso de 20 g de glucosa en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente.



Pfeifer MA, Haiter JR, Porte D: insulin secretion in diabetes mellitus. Amer J Med 1981;70:579-588.

Diabetes mellitus no Insulino dependiente

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), es una enfermedad cuya base metabólica es un defecto en la liberación de insulina como respuesta al estímulo con glucosa y, además, una disminución en la sensibilidad a la insulina secretada ⁽¹⁰⁾.

- **Características y factores de riesgo**

La DMNID suele manifestarse clínicamente después de los 40 años de edad. Los pacientes presentan hiperglucemia y pueden cursar con dislipidemias que son susceptibles de corrección con dieta (Tabla 1) e hipoglucemiantes, no requieren insulina exógena para prevenir la cetoacidosis y hasta el 80% de ellos son obesos.

Tabla 1. Manejo dietético del paciente con diabetes mellitus no Insulino dependiente.

-
- ◆ Restricción calórica
 - ◆ Grasas: < 30% del total de calorías de grasas saturadas
 - ◆ Colesterol: < 300 mg/día
 - ◆ Carbohidratos: 50-60% del total de calorías (35% complejos y 20% simples, fibra)
 - ◆ Limitar ingestión de alcohol
 - ◆ Proteínas: 0.8 g/kg
-

Diabetes Care 1987;10:126-132.

Su obesidad es principalmente de tipo central, es común la hipertensión arterial y presentan niveles elevados de insulina inmunoreactiva. En estos pacientes no se encuentran anticuerpos anti-células insulares ⁽¹⁾. La glucemia postprandial en el

paciente diabético no insulino dependiente, puede estar aumentada, como se mencionó antes, por una secreción anormal de insulina, por una baja sensibilidad a la hormona y, además, por una secreción exagerada de glucagon que la somatostatina no puede controlar. En estas condiciones, la hiper glucagonemia aumenta la acción diabetogénica de la deficiente secreción de insulina.

Herencia: A pesar del conocimiento de que el factor genético es muy importante en la DMNID, no existe una relación en particular con el sistema de histocompatibilidad, como lo existe en la DMID⁽²⁾. Los hechos que nos permiten pensar que la DMNID tiene un fondo genético son los siguientes:

- Existe concordancia hasta de un 90% de DMNID en gemelos monocigotos⁽¹¹⁾.
- La prevalencia de DMNID se incrementa al aumentar la proporción de mestizaje con genes amerindios o austronesios.
- Existe elevada prevalencia de diabetes en determinadas poblaciones tales como indios Pima e indios Nauruan.
- La naturaleza familiar de la DMNID muestra que se trata de una herencia autosómica recesiva⁽⁶⁾.

Alteraciones pancreáticas: En la DMNID las características patológicas del páncreas son muy variables y no son patognomónicas⁽⁶⁾.

El páncreas de los pacientes con DMNID es, generalmente, de tamaño semejante al páncreas de personas sanas, pero los islotes pierden su estructura compacta, manteniendo la proporción normal de las células α , β y δ en su totalidad, aunque en menor número. En la biopsia de páncreas del paciente, no se encontrará *Insulitis*, y la *fibrosis* que se llega a observar puede ser debida a esclerosis vascular o pancreatitis. En personas diabéticas y no diabéticas, de edad avanzada, se observa *mitosis* en situaciones patológicas que tienen que ver principalmente con enfermedad grave del hígado.

Se cree que la poca sensibilidad de las células β a la glucosa, puede ser la causa de su secreción defectuosa de insulina, ya que en estudios in vivo así como in vitro, se observa menor desarrollo del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi de las células β en respuesta a la glucosa. Otras hipótesis sostienen que la deficiencia de glucorreceptores en la membrana de la célula β , un defecto en el sistema adenilato ciclasa o en el canal de calcio, así como algún desajuste en el sistema microtubular microfilamentoso, pueden ser causa de la disfunción secretoria⁽⁶⁾.

Obesidad: La obesidad es muy común en la DMNID; está asociada con resistencia a la insulina y con niveles altos de insulina⁽¹²⁾.

Los obesos presentan hiperinsulinemia endógena, lo que provoca que su hígado esté expuesto a grandes concentraciones de insulina. La hiperinsulinemia juega un papel importante en el desarrollo de anomalías lipídicas y lipoprotéicas.

Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina está presente en los pacientes con DMNID y también en personas con intolerancia a la glucosa, cuyas características comunes son: obesidad, hipertensión arterial y alteraciones lipídicas. A la presencia simultánea de éstas características se le da el nombre de síndrome de resistencia a la insulina (Tabla 2).

Tabla 2. Características presentes en el Síndrome de resistencia a la insulina.

Obesidad
Hipertensión arterial
Anormalidades lipídicas
Sedentarismo
Edad avanzada
DMNID
o intolerancia a la glucosa

La resistencia a la insulina también puede presentarse en personas normoglucémicas que son obesas, en sujetos de edad avanzada y en hipertensos, cuya actividad física es mínima⁽¹³⁾.

La resistencia a la insulina es un estado metabólico en el que las concentraciones fisiológicas de la hormona producen una menor respuesta biológica que la normal, es decir, es necesaria mayor concentración de insulina para llevar a cabo una adecuada captación de glucosa.

Es bien conocido que la acción de la insulina se inicia cuando la hormona interacciona con su receptor específico localizado en la membrana celular. Esta interacción promueve la generación de señales que activan a los sistemas efectores tales como la proteína transportadora de glucosa y la fosforilación, por lo tanto, los mecanismos etiopatogénicos de la resistencia a la insulina⁽⁶⁾, pueden ubicarse a diferentes niveles (Tabla 3).

Tabla 3. Niveles etiopatogénicos en los que está dada la resistencia a la insulina.

Pre-receptor:	Alteraciones de la insulina o de la proinsulina
Receptor:	Alteraciones en el receptor, mutaciones, anticuerpos, degradación acelerada.
Post-receptor:	Alteraciones a nivel de la cascada de la fosforilación, en los transportadores de la glucosa.

A nivel pre-receptor: La secreción de moléculas defectuosas de insulina por mutación del gen estructural de la hormona, provoca que ésta tenga una capacidad disminuida para unirse a su receptor, siendo su potencia biológica menor. Sin embargo las propiedades inmunológicas, cromatográficas y electroforéticas de ésta insulina son

normales. También es posible que existan alteraciones en la conversión de proinsulina a insulina.

Se ha descubierto que el defecto estructural de la insulina, es la sustitución de leucina por fenilalanina en la posición 24 de la cadena β . En este punto, el clínico debe probar disminuir la hiperglucemia con insulina exógena, si la hiperglucemia cede, entonces se puede concluir que el defecto está en la molécula de insulina; si no cede, entonces el defecto es a nivel receptor o postreceptor.

A nivel receptor: Una disminución en el número de receptores de insulina puede estar provocando la resistencia, ya que a mayor cantidad de insulina, menor cantidad de receptores. Hay que tener en cuenta que en un organismo normal, se ocupa únicamente el 10% de los receptores específicos de insulina y que el 90% restante se considera como receptores de repuesto⁽¹⁴⁾. Esto permite que aunque el número de receptores disminuya a un 30%, se podría lograr un efecto máximo de la insulina solo que con una concentración mayor. A esto se le llama disminución en la sensibilidad de la insulina. Las alteraciones del receptor de insulina pueden deberse a:

- mutaciones del receptor
- mala regulación de los receptores
- anticuerpos anti-receptor
- degradación acelerada de receptores
- unión anormal de la insulina
- deterioro en la actividad receptora de la tirosina cinasa

A nivel post-receptor: La alteración es en la cascada de fosforilación, dañando la generación de señales hacia la proteína transportadora de glucosa. Si el defecto existe a este nivel, entonces nos encontraremos con una disminución proporcional en la acción de la insulina a cualquier concentración de ésta, incluyendo las

concentraciones máximas efectivas de la hormona. A esto se le llama disminución en la respuesta a la glucosa⁽¹⁴⁾.

Otras condiciones que pueden originar resistencia insulínica son:

- Factores hormonales o metabólicos específicos; se presenta cuando hay un exceso de antagonistas de la insulina tales como hormona de crecimiento (acromegalia), glucocorticoides (síndrome de Cushing), glucagon (glucagonoma), catecolaminas (feocromocitoma), hormona tiroidea (tirotoxicosis), hiperinsulinemia (insulinoma), hiperglucemia (diabetes)⁽¹⁴⁾.
 - Alteración de los transportadores de glucosa, específicamente GLUT-4, que se traduce en una translocación disminuida⁽¹⁵⁾.
 - Alteración post-transductor: Las enzimas del metabolismo intermediario disminuyen su respuesta a la estimulación insulínica.
- Factores ambientales

El estudio de poblaciones que migran de un ambiente tradicional a uno más modernizado, ha fundamentado la influencia que tienen los factores ambientales sobre las enfermedades condicionadas, al menos en parte, por variables genéticas⁽¹⁶⁾.

En el caso de la DMNID estos factores ambientales, que se convierten en factores de riesgo, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Factores ambientales frecuentemente encontrados en personas con alto riesgo de padecer diabetes mellitus no insulino dependiente.

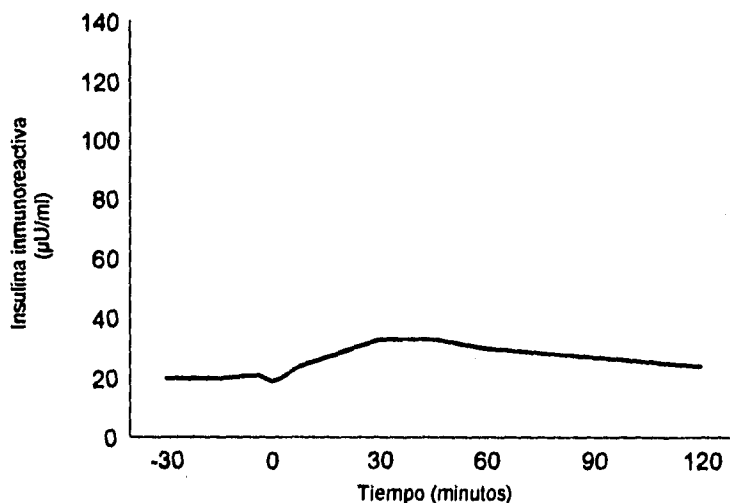
-
- ◆ Elevado consumo de calorías
 - ◆ Elevado consumo de grasas saturadas
 - ◆ Elevado consumo de azúcares refinados
 - ◆ Consumo disminuido de carbohidratos complejos y de fibra
 - ◆ Poca actividad física
 - ◆ Aumento de la adiposidad (obesidad central)

Stem MP, González C, Mitchel BD, Villalpando E: Genetic and environmental determinants on type II diabetes in México City and San Antonio. Diabetes 1992;41:484-492

- Secreción de insulina

Al igual que en la DMID, la administración de 20 gramos de glucosa vía intravenosa, permite comprobar que la respuesta insulínica en pacientes con DMNID está alterada (figura 3); en ésta última, sólo se manifiesta la segunda fase, que depende de la síntesis proteica dentro de la célula beta, después de haber sido estimulada por la carga de glucosa. En la figura 3, puede observarse que la respuesta sólo consta de la segunda fase ⁽⁹⁾.

Figura 3. Ausencia de la primera fase de liberación de insulina en respuesta a un pulso intravenoso de 20 g de glucosa en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.



Pfeifer MA, Halter JR, Porte D: Insulin secretion in diabetes mellitus. Amer J Med 1981;70:579-588.

Para resumir, en la tabla 5, se muestra la comparación de las características de los dos tipos de diabetes mellitus primaria.

Tabla 5. Cuadro comparativo de las características presentes en la diabetes mellitus insulino dependiente y en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

CARACTERÍSTICAS	DMID	DMNID
EDAD	0-29 años	>40 años
SEXO	Aparentemente más grave y frecuente en varones	prevalencia 1:1.8 hombre:mujer
OBESIDAD	No presente	Presente en un 80%
CETOACIDOSIS	Presente	No presente
COMA HIPEROSMOLAR	No presente	Presente
RESISTENCIA A LA INSULINA	No presente	Presente
ALTERACIONES PANCREÁTICAS:		
Insulitis	Presente	No presente
Mitosis	No presente	Presente en personas de edad avanzada con enfermedad grave del hígado
Regeneración	Presente	No presente
RELACIÓN CON EL SISTEMA HLA	Es común el haplotipo HLA-DR3/DR4 combinado con HLA-DQ2/DQ8	Se desconoce
ANTICUERPOS anti-células β ó anti-insulina	Presentes	No presentes
SECRECIÓN DE INSULINA	Ausencia de las dos fases	Ausencia de la primer fase
ANORMALIDADES LIPÍDICAS		
Colesterol	↑	↑
Triglicéridos	↑	↑↑
VLDL	↑	↑↑
LDL	↔↑	↔↑
HDL	↓↔↑	↓
TRATAMIENTO	Insulina exógena, dieta	Dieta, hipoglucemiantes

CAPITULO III

LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN LA DIABETES MELLITUS

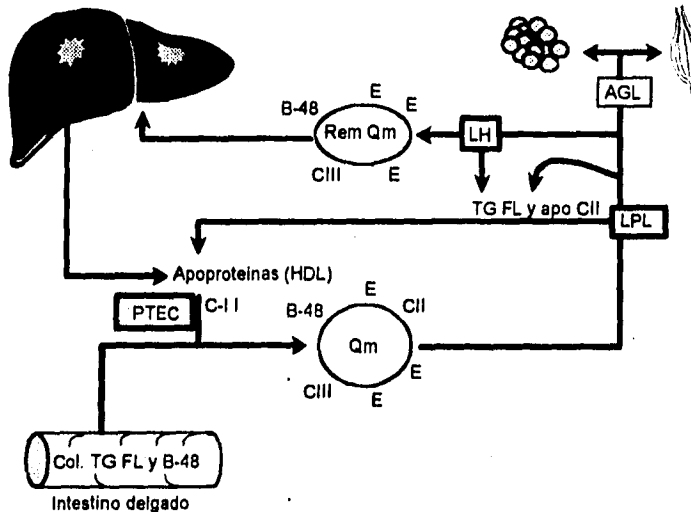
La diabetes mellitus es una alteración metabólica que interfiere en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos⁽¹⁾; el efecto más importante del metabolismo anormal de los lípidos es la aterosclerosis, la cual, es una lesión de la íntima arterial caracterizada por el acumulo de lípidos y proliferación de células de músculo liso⁽¹⁷⁾.

- **Metabolismo normal de lípidos**

El metabolismo normal de los lípidos puede estudiarse dividiéndolo en metabolismo exógeno y endógeno. Mediante el primero, los lípidos de la dieta son hidrolizados por las enzimas pancreáticas y saponificados por las sales biliares para poder ser absorbidos por las células intestinales en forma de colesterol y ácidos grasos⁽¹⁸⁾. Dentro de la célula, se ensamblan los triglicéridos, el colesterol, los fosfolípidos y las proteínas para formar a las lipoproteínas más ligeras o quilomicrones, cuya apolipoproteína característica es la apo-B48⁽¹⁹⁾. Los cambios en la composición de los quilomicrones se inician a partir de su entrada a los vasos linfáticos y en su ruta por el ducto torácico, vena subclavia y finalmente circulación⁽²⁰⁾. Durante su permanencia en circulación, los quilomicrones ceden fosfolípidos, triglicéridos y apolipoproteína A-I (apo A-I) a las lipoproteínas de alta densidad (HDL); éstas, a su vez, proporcionan a los quilomicrones, apolipoproteína C-II (apo C-II) y apolipoproteína E (apo E), gracias a la participación de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC) (figura 4). La apo C-II es el cofactor de la lipasa lipoprotéica (LPL), que hidroliza a los triglicéridos de los quilomicrones⁽¹⁸⁾ dando lugar a la formación de remanentes de quilomicron; éstos regresan apo C-II a las HDL y, a través de su apo E, son captados por el hígado para su catabolismo o, si permanecen en circulación, quedan sometidas

a la acción de la lipasa hepática que continúa con la hidrólisis de sus triglicéridos⁽²¹⁾.
 Por esta vía el colesterol de la dieta es transportado al hígado.

Figura 4. Metabolismo normal de lipoproteínas. Vía exógena.



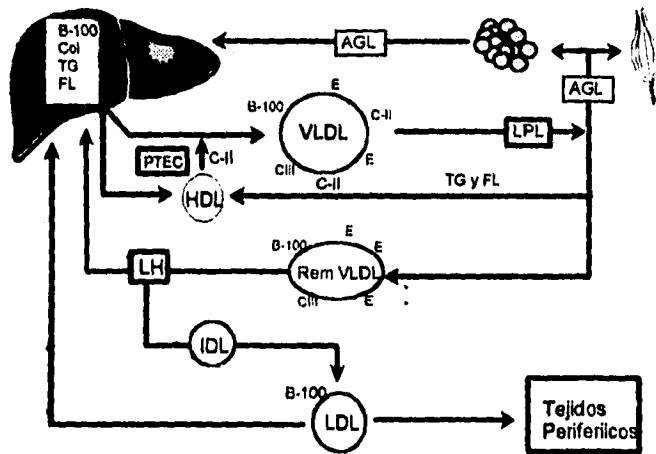
Col=colesterol, TG=triglicéridos, FL=fosfolípidos, LPL=lipasa lipoprotéica, AGL=ácidos grasos libres, Qm=quilomicrones, RemQm=remanente de quilomicrón, LH=lipasa hepática.

El metabolismo endógeno se inicia con la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas se forman en el aparato de Golgi de los hepatocitos, donde se ensamblan triglicéridos endógenos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, la apo B-100, su apolipoproteína característica y apo E⁽¹⁸⁾. Cuando las VLDL son secretadas a la circulación (figura 5), las HDL donan apo-CII para que la LPL actúe sobre los triglicéridos de las VLDL y entonces se transformen en remanentes de VLDL, los ácidos grasos y glicerol liberados retornan al tejido adiposo. Existe otra enzima lipolítica, llamada lipasa hepática, que hidroliza a los triglicéridos de los remanentes de VLDL, convirtiendo a la partícula en lipoproteína de densidad intermedia (IDL)⁽²¹⁾. Las IDL pueden ser captadas por el hígado a través del receptor específico B/E para su

catabolismo o, si permanecen en circulación, son transformadas, a través de las mismas enzimas, en lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales son captadas por el receptor de apo B-100 presente en células de diferentes tejidos, pero principalmente en el hígado.

Detallando un poco el proceso por medio del cual las HDL intercambian su apo C-II y ésteres de colesterol por apo-A-I y triglicéridos con las VLDL, es necesario mencionar que la enzima encargada de esto es la PTEC (proteína de transferencia de ésteres de colesterol)⁽¹⁸⁾.

Figura 5. Metabolismo normal de lipoproteínas. Vía endógena.



Col=colesterol, TG=triglicéridos, FL=fosfolípidos, AGL=ácidos grasos libres, VLDL=lipoproteína de muy baja densidad, IDL=lipoproteína de densidad intermedia, LDL=lipoproteína de baja densidad, Rem VLDL=remanente de VLDL, LPL=lipasa lipoprotéica, LH=lipasa hepática. PTEC=proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

- Anormalidades del metabolismo de lípidos en la diabetes mellitus insulino dependiente

En pacientes con DMID mal controlada, se encuentran niveles altos de colesterol y triglicéridos totales (Tabla 6), más específicamente, se encuentran niveles altos de los

triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad⁽²²⁾. También se observan concentraciones normales o aumentadas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, así como niveles bajos, normales o altos del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad⁽²³⁾.

Tabla 6. Cambios cuantitativos de lípidos y lipoproteínas en la diabetes mellitus Insulino dependiente.

Lípidos y lipoproteínas	Mal control	Buen control
Colesterol	↑	↔ ↓
Triglicéridos	↑	↔ ↓
VLDL	↑	↔ ↓
LDL	↔ ↑	↔ ↓
HDL	↓ ↔ ↑	↔ ↑

VLDL=lipoproteínas de muy baja densidad, LDL=lipoproteínas de baja densidad, HDL=lipoproteínas de alta densidad. Adaptado de Taskinen MR Metab 1990;4:743-775

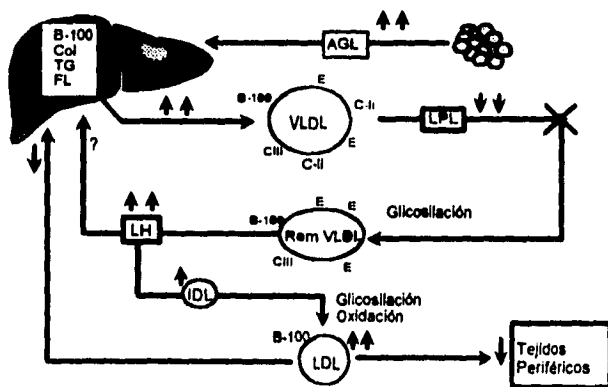
Los niveles altos de triglicéridos de VLDL son debidos a la disminución de la actividad lipoprotéica de la LPL (enzima dependiente de insulina), que da por resultado una menor degradación de VLDL⁽²⁴⁾. Posiblemente, en las primeras etapas de la diabetes, haya un incremento de producción de VLDL debido al aumento de la movilización de ácidos grasos libres; en etapas posteriores, cuando ya se ha presentado la cetoacidosis, la producción puede disminuir por la falta de síntesis proteica secundaria a la deficiencia de insulina⁽²⁵⁾.

Los niveles elevados de colesterol de LDL en diabéticos descompensados, pueden deberse a la disminución en la actividad de los receptores de LDL, que tiene como consecuencia una menor captación de LDL por el hígado. Esta disminución de receptores de LDL, es causada por el aumento de colesterol en las células hepáticas,

que, para evitar el acumulo excesivo de colesterol, no expresan receptores para incorporarlo. También los cambios membranales de las células y de las apolipoproteínas (glucosilación), alteran la unión adecuada de apo B-100 o apo E a su receptor, lo cual bloquea el catabolismo de LDL mediado por el receptor⁽²⁶⁾.

Los niveles de colesterol de HDL pueden estar disminuidos en diabéticos descompensados debido a la disminución de la actividad de la LPL, que no actúa favorablemente sobre la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL lo que interfiere con el intercambio de componentes entre VLDL y HDL, disminuyendo la formación de estas últimas⁽²⁷⁾. Otro mecanismo por medio del cual las concentraciones de colesterol de HDL pueden estar depletadas es que la actividad de la lipasa hepática está aumentada, de manera que actúa hidrolizando a los triglicéridos, facilitando su depuración por hígado⁽²²⁾. Sin embargo, las concentraciones de HDL en pacientes con DMID bien controlados, son normales o elevadas. En la figura 6, podemos observar las etapas del metabolismo de lípidos que se encuentran alteradas en la diabetes mellitus insulino-dependiente.

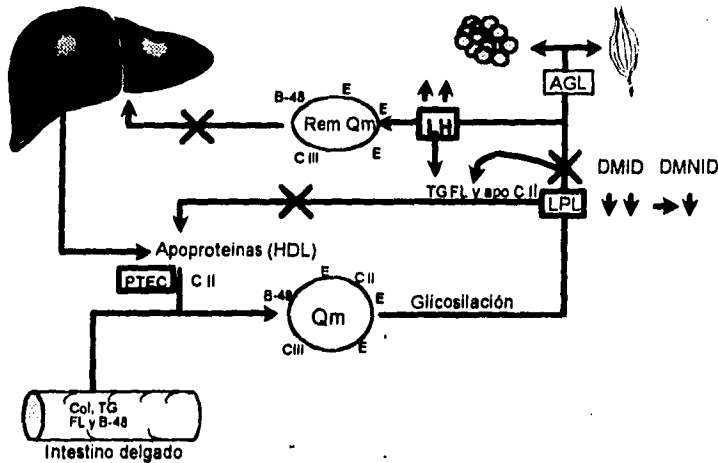
Figura 6. Alteración del metabolismo de lipoproteínas en la diabetes mellitus insulino-dependiente. Via endógena.



Col=colesterol, TG=triglicéridos, FL=fosfolípidos, AGL=ácidos grasos libres, VLDL=lipoproteína de muy baja densidad, IDL=lipoproteína de densidad intermedia, LDL=lipoproteína de baja densidad, Rem=remanente, LPL=lipasa lipoprotéica, LH=lipasa hepática

La vía exógena del metabolismo de lípidos se encuentra alterada en las mismas etapas en la DMID y en la DMNID (Figura 7).

Figura 7. Alteración del metabolismo de lipoproteínas en la diabetes mellitus insulino-dependiente y en la no insulino-dependiente. Vía exógena.



Col=colesterol, TG=triglicéridos, FL=fosfolípidos, LPL=lipasa lipoprotéica, AGL=ácidos grasos libres, Qm=quilomicrorones, RemQm=remanente de quilomicrocón, PTEC=proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

Algunos estudios han demostrado que un control glucémico no muy estricto reduce las concentraciones de triglicéridos totales y de VLDL, pero es necesario un control glucémico muy bueno para disminuir significativamente las concentraciones de colesterol total, colesterol de LDL y aumentar el colesterol de las HDL ⁽²⁸⁾.

A pesar de un buen control glucémico, que permite la normalización de las concentraciones de lipoproteínas y lípidos, es probable que no se corrijan las anomalías cualitativas de las lipoproteínas (Tabla 7) producidas por el estado diabético.

Tabla 7. Anormalidades cualitativas de las lipoproteínas en la diabetes.

-
- ◆ Glucosilación
 - ◆ Oxidación
 - ◆ Alteraciones en la composición:
 - aumento de triglicéridos
 - aumento de colesterol libre
 - disminución de ésteres de colesterol
 - ◆ Alteraciones en la composición de las apolipoproteínas:
 - aumento de apo B
 - aumento de la razón apo C-III:C-II
 - reducción de apo A-I
 - predominio del fenotipo apo E-2

Stewart MW, Laker MF, Alberti KGMM. J Int Med 1994;236(suppl 736):41-46

Además, es importante mencionar, que el paciente diabético presenta un estado procoagulante relacionado a hipertrigliceridemia en donde hay aumento en la actividad de los factores VII y X, aumento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), así como aumento de la agregación plaquetaria⁽²⁹⁾. Todas estas anormalidades favorecen la aterosclerosis y la trombosis en los pacientes con diabetes

- Anormalidades del metabolismo de lípidos en la diabetes mellitus no insulino dependiente

La anormalidad más común en los pacientes con DMNID (Tabla 8) es la elevación de las VLDL⁽³⁰⁾. Las HDL están disminuidas y las LDL pueden tener concentraciones normales o aumentadas, pero están enriquecidas con triglicéridos.

En ausencia de otros defectos genéticos, en DMNID, los niveles de triglicéridos totales y de VLDL son 50% a 100% mayores que lo normal⁽³¹⁾.

Tabla 8. Cambios cuantitativos de lípidos y lipoproteínas en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

Lípidos y lipoproteínas	Mal control	Buen control
Colesterol	↑	↔↑
Triglicéridos	↑↑	↑
VLDL	↑↑	↑
LDL	↔↑	↔
HDL	↓	↓

VLDL=lipoproteínas de muy baja densidad, LDL=lipoproteínas de baja densidad, HDL=lipoproteínas de alta densidad. Adaptado de Taskinen MR Metab 1990;4:743-775

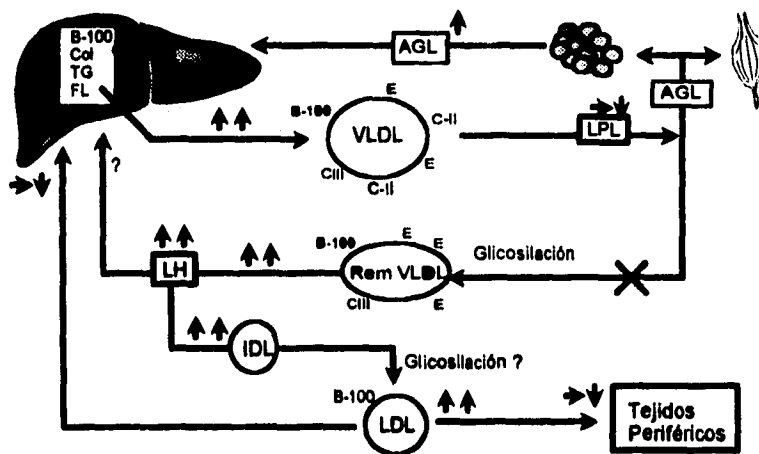
En la fase inicial de la DMNID, en la que hay hiperinsulinemia, existe un aumento en la producción hepática de VLDL y por consiguiente hipertrigliceridemia. De la misma manera que los quilomicrones, las VLDL, ricas en triglicéridos, intercambian éstos lípidos por ésteres de colesterol con las HDL₂ a través de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC). Las HDL₂ con alto contenido de triglicéridos son mejor sustrato para la lipasa hepática que remueve sus triglicéridos y reduce su tamaño, convirtiéndolas en partículas más densas (HDL₃), lo que facilita su depuración hepática⁽²⁴⁾.

En el paciente diabético con deficiencia moderada de insulina, el catabolismo de los quilomicrones y de las VLDL está reducido debido a la menor acción de la LPL, cuya actividad es dependiente de insulina⁽²²⁾.

En estas dos situaciones, el efecto final es la hipertrigliceridemia con niveles bajos de HDL. La consecuencia de que las lipoproteínas ricas en triglicéridos permanezcan más tiempo en circulación, ya sea por síntesis aumentada o por catabolismo disminuido, es la acumulación de sus remanentes. En el caso de las VLDL, su catabolismo hacia LDL y por lo tanto su cambio en tamaño y composición, favorecen su conversión a la

subfracción LDL_{III}, que parece ser la más aterogénica. En forma paralela, la subfracción LDL_{II} disminuye y por lo tanto los niveles totales de la LDL no se ven afectados⁽²⁴⁾. En la figura 8, podemos observar las etapas del metabolismo alterado de lípidos, presentes en el paciente con DMNID.

Figura 8. Alteración del metabolismo de lipoproteínas en la diabetes mellitus no Insulino-dependiente. Vía endógena.



Col=colesterol, TG=triglicéridos, FL=fosfolípidos, AGL=ácidos grasos libres, VLDL=lipoproteína de muy baja densidad, IDL=lipoproteína de densidad intermedia, LDL=lipoproteína de baja densidad, Rem=remanente, LPL=lipasa lipoprotéica, LH=lipasa hepática

El buen control glucémico, indicado en la tabla 9, no siempre normaliza los niveles de lípidos y lipoproteínas. Esto es debido a que en la DMNID pueden coexistir otros factores, primarios o secundarios (Tabla 10), que sean causa de la persistencia o exacerbación de la dislipidemia.

En síntesis, la diabetes se asocia a cambios característicos en el metabolismo y composición de lípidos y lipoproteínas. La anomalía más frecuente es la hipertrigliceridemia, la cual se asocia con incrementos de remanentes de quilomicrón, VLDL, IDL y LDL pequeñas y densas así como a la disminución de HDL. En los

pacientes con DMID, es común observar que el control satisfactorio de la glucemia corrija las alteraciones lipídicas. En cambio, la dislipidemia puede no corregirse en la DMNID a pesar de un buen control de la glucosa circulante.

Tabla 9. Índices bioquímicos del control metabólico.

Índices bioquímicos	Aceptable	Regular	Malo
Glucemia de ayuno (mg/dL)	115	140	> 200
Glucemia 2 h postprandial (mg/dL)	140	200	> 235
HbA1 (%)	6	8	> 10
Colesterol total (mg/dL)	< 200	200-239	> 240
C-LDL (mg/dL)	< 130	130-150	> 160
C-HDL (mg/dL)	-	-	< 35

HbA1=hemoglobina glucosilada, C-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
 C-HDL=colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.
 Garber AJ, Vinik A, Crespín SR: Detection and management of lipid disorders in diabetic patients: a commentary for clinicians. Diabetes Care 1992;15:1068-1074

Tabla 10. Factores primarios y secundarios que exacerban la dislipidemia en el paciente diabético.

Formas familiares de hiperlipidemia
Predisposición genética
Nefropatía
Hipertensión arterial
Obesidad central
Resistencia a la insulina
Tabaquismo

Stewart MW, Laker MF, Alberti KGMM. J Int Med 1994;236(suppl 736):41-46

Además de las alteraciones cuantitativas de lípidos y lipoproteínas, en los pacientes diabéticos, se han encontrado anomalías cualitativas de las lipoproteínas, que incluyen la presencia de LDL densas y pequeñas, glucosilación y oxidación de LDL y, probablemente, también de VLDL y de HDL, que interfieren seriamente con el metabolismo lipoprotéico normal⁽³²⁾. Todos estos procesos, en conjunto, pueden contribuir, como se menciona a continuación, a la aterogénesis en los pacientes diabéticos.

• Aterogénesis en el paciente diabético

La enfermedad aterosclerosa ocupa el primer lugar como causa de mortalidad en el paciente diabético⁽³³⁾. La aterosclerosis en estos pacientes, se manifiesta a edades más tempranas, avanza más rápidamente y su frecuencia es igual en hombres y mujeres, al compararlos con testigos no diabéticos de la misma edad y sexo⁽³⁴⁾.

En el paciente diabético, la etiología de la aterosclerosis es multifactorial. En ella participan los llamados factores de riesgo, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hipercolesterolemia⁽³²⁾ y los otros enlistados en la tabla 11. Además, el incremento en los niveles de lipoproteína (a) (Lp(a)), y en la agregación plaquetaria, así como el estado procoagulante, asociado a la hipertrigliceridemia, contribuyen al proceso aterogénico acelerado que presentan los pacientes con diabetes mellitus.

Tabla 11. Factores de riesgo cardiovascular.

NO REVERSIBLES	REVERSIBLES	
Edad	Hipercolesterolemia *	Resistencia a la insulina *
Sexo	Hipertrigliceridemia *	Inactividad física
Predisposición genética	Hipoalfalipoproteinemia *	Dieta
	Hipertensión *	Factores de coagulación
	Tabaquismo	Obesidad*
	Hiperglucemia *	Hiperinsulinemia*

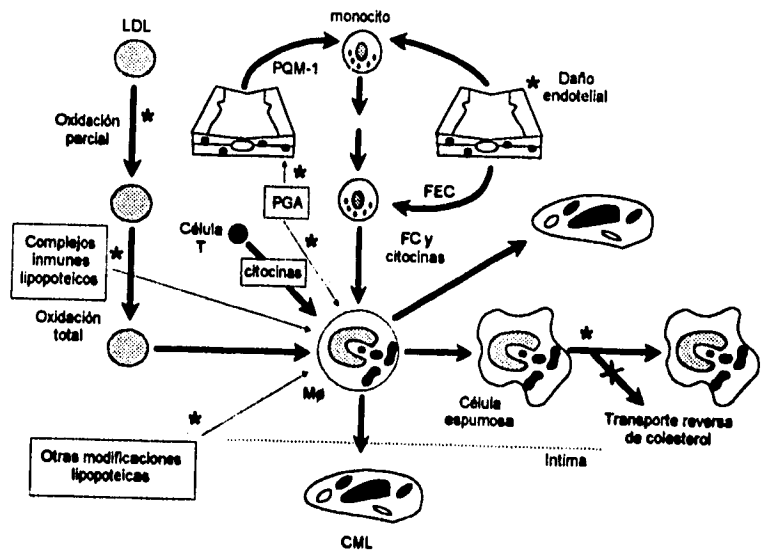
*Más prevalente en diabéticos Adaptado de: Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. Arterioscler Thromb 1992;12:647-658

Se ha propuesto que el aumento de LDL oxidadas (LDL-O), produce lesión o trastorno funcional de las células endoteliales⁽³⁵⁾. Las LDL-O son quimioatrayentes de los monocitos circulantes y, probablemente, favorecen la adherencia y penetración de los monocitos y su localización subendotelial, sitio en el cual los monocitos se transforman en macrófagos. Los macrófagos captan las LDL-O con una rapidez 3 a 10 veces mayor que las LDL nativas⁽³⁶⁾, resultando en la formación de células espumosas y de las llamadas estrías grasas, que constituyen la lesión inicial de la aterosclerosis⁽³⁵⁾. En el área lesionada del endotelio, se acumulan plaquetas que liberan factores de crecimiento y promueven la proliferación y migración de las células de músculo liso.

En la etapa proliferativa del desarrollo de la placa aterosclerosa, se piensa que ocurren 3 procesos básicos. Primero los factores de crecimiento liberados por las plaquetas, las células endoteliales y los macrófagos, son los elementos claves en la inducción de la proliferación de las células de músculo liso y de su migración de la capa media a la íntima. Segundo, las mismas células de músculo liso, sintetizan y secretan grandes cantidades de tejido conectivo que incluye colágena, fibras elásticas y proteoglicanos, lo que contribuye al incremento en el tamaño de la lesión. Tercero, los lípidos, principalmente el colesterol libre y esterificado, se acumulan en las células y en el tejido conectivo circundante⁽³⁵⁾.

En la etapa final de la formación de la placa aterosclerosa, se acumulan trombos y mueren las células de músculo liso. La placa madura queda formada de desechos fibróticos con depósitos de lípidos y calcio. Estas placas continúan creciendo y produciendo obstrucción gradual de la luz del vaso, comprometiendo seriamente el aporte sanguíneo de los órganos afectados. Las placas pueden ulcerarse o sufrir fisuras con sangrado y la subsecuente formación de un trombo (Figura 9). Esta complicación de la placa es la que clínicamente se manifiesta como trombosis cerebral, angina o infarto de miocardio.

Figura 9. Formación de la placa aterosclerótica



LDL=lipoproteínas de baja densidad, PGM=Productos quimiotácticos de monocitos, PGA=productos de glucosilación avanzada, Mφ=macrófago, CML=célula de músculo liso, FEC=factor estimulante de colonias, FC=factor de crecimiento. Los asteriscos indican las etapas modificables en la diabetes.

CAPITULO IV

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

La epidemiología es el estudio de la ocurrencia, distribución y factores determinantes de los eventos relacionados con la salud de la población⁽³⁷⁾. La aplicación de este conocimiento sirve para una mejor planeación en el abordaje de la enfermedad y decidir de qué forma se destinará el presupuesto para contar con recursos humanos y materiales que apoyen la atención médica del paciente. Además, la epidemiología tiene como objetivo conocer los cambios que provoca el desarrollo en una sociedad.

En México, el desarrollo social ha dado como resultado una disminución en la frecuencia de enfermedades infecto-contagiosas y un incremento en la ocurrencia de padecimientos crónico-degenerativos. Entre éstos últimos, la diabetes mellitus representa un problema importante de salud pública por ser una enfermedad común, que se asocia a complicaciones agudas (cetoacidosis y coma hiperosmolar) y complicaciones crónicas (micro y macroangiopatía), que determinan gran morbilidad y mortalidad. La diabetes mellitus es la causa más frecuente de pérdida de la visión, de amputaciones no traumáticas y de insuficiencia renal.

• Prevalencia

La diabetes mellitus es un padecimiento presente en todo el mundo, con tasas de prevalencia muy variadas en las diferentes poblaciones y aún entre una misma población⁽³⁷⁾. Se estima que en los EUA, 6 millones de personas tienen diabetes conocida y un número semejante tienen la enfermedad, pero en ellas no ha sido diagnosticada⁽¹⁾. En otros países industrializados, la diabetes mellitus se observa con una frecuencia similar anotada para los EUA. En general, la prevalencia aumenta con la edad, por lo que la enfermedad es más frecuente en los sujetos mayores de los 55

años. Se ha mencionado que la diabetes afecta más al sexo femenino, debido probablemente a una mayor adiposidad y menor actividad física; sin embargo, algunos estudios muestran mayor prevalencia en los hombres y, otros señalan que la prevalencia es semejante en ambos sexos (Tabla 12).

Tabla 12. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente en algunos países.

Año	Origen	Edad (años)	Sexo	Prevalencia (%)	Cita
1966	Australia	40-49	M	0.3	38
			F	0.6	
		50-59	M	0.5	
			F	1.2	
		60-69	M	4.5	
			F	5.6	
1979	Framingham (EUA)	45-54	M	5.4	38
			F	3.5	
		55-64	M	9.5	
			F	7.4	
		>65	M	12.7	
			F	11.8	
1981	Dinamarca	60-74	M y F	5.55	38
1983	Finlandia	>30	M y F	3.2	39
1984	Suiza	14-85	M y F	2.4	40

M=masculino F=femenino

En México se han realizado numerosos estudios para conocer la frecuencia de DMNID. En las investigaciones llevadas a cabo entre 1962 y 1974, que incluyeron poblaciones tanto urbanas como rurales, se encontraron prevalencias de 1.3% a 3.8% (Tabla 13).

Tabla 13. Prevalencia de diabetes mellitus en diferentes poblaciones de la República Mexicana.

INVESTIGADOR	AÑO	PREVALENCIA (%)	POBLACIÓN	CITA
Zubirán-Chávez	1962	2.3	urbana, D.F.	41
Chávez-Zubirán	1962	1.3	rural, Yucatán	42
Leal-Barrios	1962	3.2	rural, S.L.P.	43
Galindo-Gómez	1969	2.9	rural, Jalisco	44
Cárdenas-Gómez	1970	3.8	urbana, Jalisco	45
Rivera-Damm	1974	2.0	rural, Durango	46
Santos y cols.	1983	10.0	urbana, N. L.	47
Mendoza y cols.	1986	11.4	obreros de Monterrey	48
Ovalle-Gallegos	1987	5.9	suburbana, N.L.	49
		4.08	hombres	
		6.53	mujeres	
Rodríguez y cols.	1989	5.13	urbana, D.F.	50
Quibrera y cols.	1990	10	suburbana, S.L.P.	51
Oseguera y cols.	1990	5.4	rural, Michoacán	52
González y cols.	1991		urbana, D.F.	53
		10.3	hombres	
		14.8	mujeres	
Encuesta Nacional de enfermedades crónicas	1993	6.7	población urbana nacional	54

Es importante señalar que los criterios de selección de las muestras, la edad de los sujetos estudiados y el método de diagnóstico utilizado, variaron de un estudio a otro, por lo cual los resultados no son comparables. En la misma tabla se muestran las

prevalencias informadas por estudios más recientes, en los que la variable utilizada fue la glucemia de ayuno y/o postprandial y, el diagnóstico de diabetes mellitus se estableció de acuerdo a los criterios de la OMS. Se destaca que las frecuencias son claramente superiores a las reportadas en los estudios iniciales. Al igual que los reportes de otros países, se encontraron incrementos de las prevalencias con la edad. Respecto a la prevalencia en la totalidad del país, se tienen los datos de la Encuesta Nacional de Salud, realizada por la Dirección General de Epidemiología en el año de 1988. En éste estudio se registró una prevalencia nacional de 2% en sujetos mayores de 15 años; además, se confirmó nuevamente, la relación directa entre el riesgo de padecer diabetes y la edad. Así, las frecuencias fueron de 0.2% en el grupo de 25 a 34 años, de 6% en el de 45 a 54 años y de 7.2% en los individuos mayores de 65 años (Tabla 14).

Tabla 14. Prevalencia de diabetes mellitus por grupos de edad según la Encuesta Nacional de Salud de 1988.

<u>Edad (años)</u>	<u>Prevalencia (%)</u>
25-34	0.2
45-54	6.0
>65	7.2
total	2.0

En ésta encuesta, la detección de la enfermedad se realizó mediante interrogatorio, procedimiento que de acuerdo con algunos trabajos, subestima hasta en un 50% la frecuencia real de la enfermedad.

La encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), realizada también por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en colaboración con el

Instituto Nacional de la Nutrición, en el año de 1993⁽⁶²⁾, es el estudio más importante llevado a cabo con el objeto de conocer la prevalencia de diabetes mellitus no insulino-dependiente y de intolerancia a la glucosa en México. Se estudió una muestra probabilística de sujetos de 20 a 60 años de edad, residentes en zonas urbanas del país, definidas como aquellas localidades con un número de habitantes igual o mayor a 2500. La prevalencia nacional fue de 6.7%. Casi un tercio (31.3%) de los pacientes diabéticos encontrados, desconocía su estado de enfermedad. Al agregar a los pacientes identificados mediante una curva de tolerancia a la glucosa, la prevalencia se incrementó al 8.2%. Por grupos de edad, las frecuencias fueron progresivamente crecientes, siendo de 0.6% en el grupo de 20 a 24 años y 23.2% en los de 65 a 69 años. Al analizar la distribución según el género, se observó que las mujeres presentaban una frecuencia ligeramente superior a la de los hombres (6.8% vs 6.4%). La presencia de diabetes fue 3 veces más alta en los individuos con obesidad importante.

No existen estudios relacionados a la prevalencia de la DMID en nuestro país. En la literatura mundial, se menciona que éste tipo de diabetes tiene una frecuencia mucho menor, constituyendo aproximadamente un 10% respecto a la DMNID⁽³⁷⁾. Se estima que en México, la frecuencia es menor a la encontrada en otros países.

- Incidencia

Al igual que para la prevalencia, existen diferencias geográficas y étnicas muy importantes en la incidencia tanto de la DMID como de la DMNID.

Las diferencias en el riesgo de padecer DMID entre los países con las incidencias más altas y más bajas, es de 35 veces⁽³⁷⁾.

En México, no se dispone de un registro de diabetes mellitus con base poblacional, que permita calcular su incidencia, lo cual, hace difícil determinar si han ocurrido cambios en los últimos años. No obstante esto, existen algunos datos que sugieren un

incremento considerable en la frecuencia con que se diagnostica ésta enfermedad. De acuerdo con los reportes de casos nuevos de enfermedad de la Dirección General de Epidemiología (Tabla 15), el número de casos de diabetes mellitus ha aumentado de 18.39/100,000 habitantes en 1978 a 148.31/100,000 habitantes en 1988.

Tabla 15. Incidencia de diabetes mellitus según la Dirección General de Epidemiología.

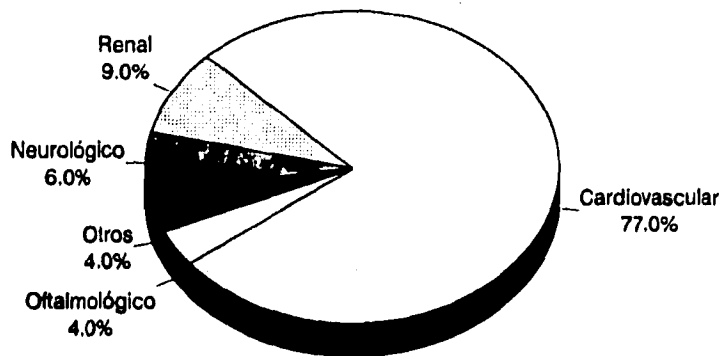
<u>Año</u>	<u>Casos nuevos por 100,000 habitantes</u>
1978	18.39
1988	148.31

Aunque el reporte de nuevos casos se puede considerar como un buen indicador de incidencia, se debe tomar con reservas, ya que la información es susceptible al efecto de sesgos. Por ejemplo, se puede pensar que una buena proporción del aumento de casos nuevos, se puede explicar, en parte, por un incremento en la búsqueda intencionada de diabetes o por un cambio en los criterios de diagnóstico.

- **Morbilidad**

La diabetes contribuye en forma importante a la morbilidad y mortalidad por enfermedad aterosclerosa coronaria, cerebral y periférica. Más del 75% de todas las hospitalizaciones por complicaciones de diabetes se atribuyen a la enfermedad cardiovascular (figura 10). Además, produce alteraciones retinianas, renales y neurológicas⁽⁵⁵⁾.

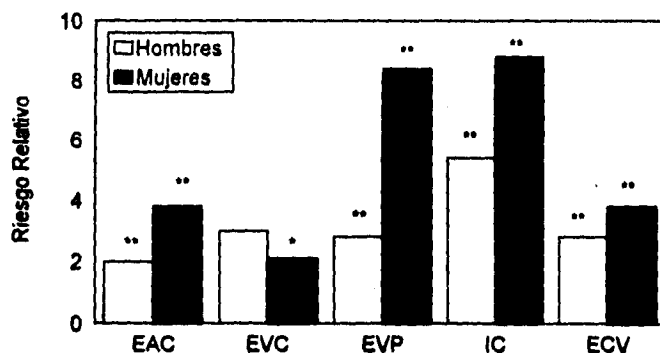
Figura 10. Proporción de hospitalizaciones por complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, según el Grupo Nacional de Datos de la Diabetes en EUA.



Barrett-Connor E, Orchard T. Diabetes and heart disease. En: National Diabetes Data Group, Diabetes Data Compiled 1984. Washington, DC:US Dept of Health and Human services, 1985;XVI-1-XVI-41 NIH publicación No. 85-1468.

Los estudios longitudinales prospectivos, como el de Framingham, han señalado que la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad vascular cerebral y la vascular periférica ocurren con una frecuencia 2 a 4 veces mayor en los diabéticos que en las personas no diabéticas. En la figura 11, se muestran los resultados observados en sujetos de 35-64 años de edad después de un seguimiento de 30 años. Se encontró que el riesgo anual, ajustado por edad, de enfermedad vascular en hombres y mujeres diabéticos en comparación con no diabéticos, varió desde 2 veces el incremento de riesgo relativo para enfermedad coronaria a más de 8 veces para enfermedad vascular periférica⁽⁵⁶⁾. Se debe destacar que, en general, el sexo femenino es más afectado que el masculino, ya que las mujeres diabéticas pierden la protección contra la enfermedad coronaria, observada en las mujeres no diabéticas premenopáusicas. La incidencia de infarto del miocardio fue más alta en mujeres diabéticas que en hombres no diabéticos.

Figura 11. Riesgo anual ajustado por edad, de la enfermedad vascular en hombres y mujeres diabéticos, comparado con sujetos no diabéticos con edad de 35 a 64 años, en el estudio de Framingham con seguimiento de 30 años.



* p<0.05; ** p<0.001

EAC=enfermedad arterial coronaria, EVC=enfermedad vascular cerebral, EVP=enfermedad vascular periférica, IC=insuficiencia cardíaca, ECV=Total de enfermedad vascular coronaria. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hiperglucemia and atherosclerosis. En: Rudeman N, Williamson J, Brownlee M. Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease. NY Oxford University Press 1992;2:21-29.

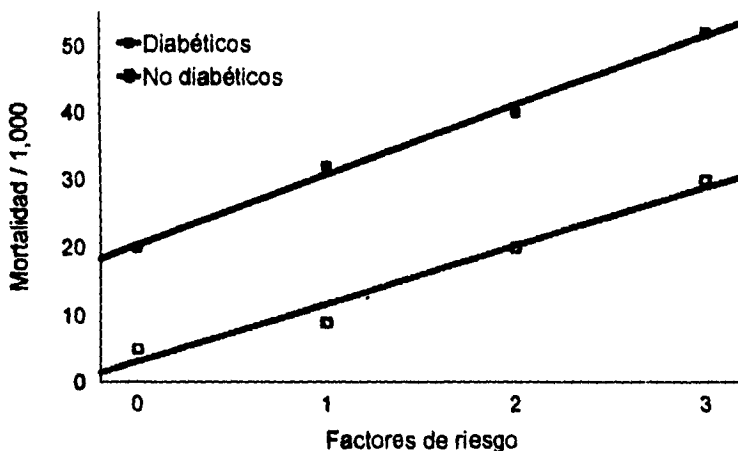
En otro estudio ⁽⁵⁷⁾, realizado en hombres y mujeres de 40 a 79 años de edad, se encontró que el riesgo relativo de muerte por cardiopatía coronaria, ajustado por edad, fue de 3.3 al comparar mujeres diabéticas con mujeres no diabéticas; en cambio, al comparar hombres diabéticos contra hombres no diabéticos, el riesgo relativo fue únicamente de 1.8.

El riesgo de infarto del miocardio recurrente fue 2 veces más frecuente en mujeres diabéticas que en hombres diabéticos⁽⁵⁶⁾.

La lesión anatomopatológica responsable de las manifestaciones cardiovasculares en el paciente diabético, al igual que en el no diabético, es la aterosclerosis. Esta es una alteración crónica, degenerativa, de etiología multifactorial que afecta a las grandes arterias y su incidencia y prevalencia son mayores en los pacientes con diabetes mellitus que en las personas no diabéticas⁽⁵⁹⁾. Esta enfermedad de la íntima arterial, ocurre en todas las formas de diabetes, pero es más frecuente en la DMNID.

Los estudios epidemiológicos de seguimiento de poblaciones⁽⁵⁹⁾, han identificado a la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la hipertensión arterial, como los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerosa en los sujetos no diabéticos. Como ejemplo, tenemos el estudio de MRFIT⁽⁶⁰⁾ (Multiple Risk Factor Intervention Trial), que en forma fina y precisa, demostró que los tres factores de riesgo mencionados arriba, aumentan la mortalidad por causas coronarias (Figura 12).

Figura 12. Efecto de la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la hipertensión diastólica sobre la mortalidad cardiovascular, registrada en diabéticos y no diabéticos.



Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986;256:2823-2828

En el paciente diabético éstas condiciones también incrementan el riesgo de aterosclerosis y, de hecho, tienen un efecto adverso mucho mayor en la mortalidad cardiovascular en los diabéticos. Debido a que la diabetes por sí misma constituye un factor de riesgo, no sorprende que los pacientes diabéticos tengan una mayor morbimortalidad por enfermedad cardiovascular⁽⁵⁹⁾.

Retinopatía. La retinopatía diabética es una complicación vascular altamente específica tanto de la DMID como de la DMNID. En prácticamente todos los estudios, se ha observado una relación estrecha entre el tiempo de evolución de la diabetes y la prevalencia de las alteraciones retinianas. Sin embargo, en la DMNID, la frecuencia es de hasta un 21%, al hacer el diagnóstico de la diabetes. Después de 20 años, las alteraciones retinianas se presentan en 60% de los pacientes, de los cuales, un 5% cursa con la forma grave, denominada retinopatía proliferativa. De acuerdo con diversos autores, la retinopatía diabética es una de las causas principales de ceguera en los países industrializados⁽⁶⁰⁾.

En México, un estudio reciente de población abierta⁽⁶¹⁾, mostró que el 54% de los hombres y el 45% de las mujeres con diabetes mellitus, presentaban alguna forma de retinopatía. Otro estudio⁽⁶²⁾, en el que se investigaron únicamente pacientes diabéticos con cardiopatía, reveló prevalencias de retinopatía muy similares en hombres (49.6%) y mujeres (49.2%).

Nefropatía. La diabetes mellitus ocupa el tercer lugar entre las causas de insuficiencia renal terminal. El 30%, en los Estados Unidos de América, y el 11%, en Europa, de los pacientes que ingresan a programas de hemodiálisis, diálisis peritoneal continua ambulatoria o que reciben un trasplante renal, son diabéticos⁽⁶³⁾. En los diabéticos insulino dependientes, la nefropatía clínica se presenta en 30% a 40% de ellos, pero puede ser más frecuente cuando la diabetes se inicia antes de los 20 años de edad. En los pacientes no insulino-dependientes, la frecuencia de nefropatía es menor y varía del 5% al 16%⁽⁶³⁾.

En México, no se conoce la prevalencia de nefropatía diabética; pero se ha estimado que de 10% a 15% de los diabéticos pueden tener indicios de la existencia de enfermedad renal.

Neuropatía. La neuropatía es la complicación crónica de la diabetes mellitus más frecuentemente encontrada. Puede ser clínica (sintomática), o subclínica (asintomática, pero con signos clínicos o anormalidades cuantitativas de la función nerviosa). En un estudio prospectivo reciente, la prevalencia de neuropatía clínica, aumentó con la duración de la diabetes en forma lineal, desde 7.5% en el momento del diagnóstico a 50% después de 25 años de diabetes. En pacientes con DMID seguidos en forma prospectiva, se demostró disminución de la velocidad de la conducción nerviosa en 8% de los pacientes al momento de hacer el diagnóstico de diabetes, en 14% después de 1 año del diagnóstico, en 27% de 2 a 5 años y en 48% cuando la diabetes tenía una duración mayor a 5 años. La neuropatía diabética autonómica, es menos manifiesta clínicamente, sin embargo, se estima que 50% de los hombres diabéticos desarrollan impotencia después de 15 años de diabetes y, después de 20 años de evolución de la enfermedad, el 60% a 70% de los pacientes presentan síntomas de alteración autonómica⁽⁶⁴⁾.

La neuropatía, al igual que la retinopatía y nefropatía, se relacionan con diabetes de larga duración y deficiente control de la glucemia.

- **Mortalidad**

Es un hecho bien establecido que la mortalidad total está incrementada en los pacientes con DMNID. Por ejemplo, en el estudio de el First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1)⁽⁶⁵⁾, en el que se vigiló la mortalidad durante un período de 9 años, se observó que las tasas de muerte para hombres y mujeres diabéticos ajustadas por edad, fueron del doble en relación a los no diabéticos (Tabla 16).

Tabla 16. Tasas de mortalidad ajustadas por edad a los 9 años de seguimiento en hombres y mujeres de 40 a 77 años de edad al inicio del estudio NHANES-1.

CAUSAS	HOMBRES (1,000 personas/año)		MUJERES (1,000 personas/año)	
	DIABÉTICOS	NO DIABÉTICOS	DIABÉTICAS	NO DIABÉTICAS
Enfermedad cardiovascular	39.6	15.5	17.9	7.6
Enfermedad isquémica del corazón	28.4	10.2	10.5	4.1
Otras enfermedades cardiovasculares	11.2	5.3	7.4	3.5
Diabetes	4.9	--	7.1	--
Otras enfermedades no cardiovasculares	16.6	13.5	7.3	6.5

Kleinman JC et al. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988;128(2):398-401

Este exceso se encontró en ambos sexos, aunque, tanto en lo sujetos diabéticos como en los no diabéticos, los hombres tuvieron tasas de mortalidad 2 veces más altas que las mujeres.

En otros estudios, como el de San Antonio⁽⁶⁶⁾, el exceso de mortalidad en los diabéticos, se encontró aún más exagerado en los México-americanos que en los blancos no hispanos (Tabla 17), aunque en éste estudio la mortalidad fue mayor en hombres, otros estudios indican que la mortalidad es mayor en las mujeres que en los hombres; resultados similares a éste estudio han sido informados por la OMS⁽⁶⁷⁾ y por el estudio de Tecumseh⁽⁶⁸⁾. Sin embargo, los estudios de Framingham, Rancho

Bernardo y el Evans County han informado que la mortalidad en las mujeres y hombres diabéticos, tiene un efecto más desfavorable en el sexo femenino.

Tabla 17. Estudio de San Antonio: Mortalidad en México-americanos y blancos hispanos con diabetes mellitus no insulino dependiente.

	México-americanos		Blancos no hispanos	
	n	(%)	n	(%)
DMNID	22/137	16.1	4/56	7.1
No DMNID	24/1145	2.1	23/869	2.6

DMNID=diabetes mellitus no insulino dependiente, No DMNID=Sin diabetes mellitus no insulino dependiente. n=número de personas pertenecientes al grupo señalado entre el total de la muestra. Stem MP Dyslipidemia in type II diabetes, Implications for therapeutic intervention. Diabetes care 1991;14(12):1144-1159.

Aproximadamente, el 70% del exceso de mortalidad en el paciente diabético es atribuible a enfermedad cardiovascular, principalmente, enfermedad isquémica del corazón. Como ya se ha mencionado, las alteraciones de los lípidos, la elevación de la presión arterial y el consumo de cigarrillos son, al igual que en el paciente no diabético, los principales factores de riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus⁽⁶⁶⁾.

En México, el análisis de mortalidad de 1950 a 1990, revela un incremento importante en la proporción de muertes atribuibles a enfermedades crónicas. La diabetes apareció por primera vez dentro de las 10 principales causas de muerte a principios de los años setenta y para 1986, ocupaba ya el quinto lugar. En 1950, la tasa de mortalidad por DM fue de 0.22, ascendió a 21.91 en 1980 y fue de 29.2/100,000 habitantes en el año de 1986 (Tabla 18).

Tabla 18. Mortalidad por diabetes mellitus en México.

Año	Tasa por 100,000 habitantes
1950	0.22
1980	21.91
1986	29.20

En conclusión, comparado con los no diabéticos, el paciente con diabetes tiene un riesgo mayor de presentar enfermedad aterosclerosa y de morir a consecuencia de sus complicaciones.



OBJETIVO

OBJETIVO

Considerando que actualmente en nuestro país la diabetes es una de las principales causas de admisión hospitalaria, que este padecimiento se encuentra entre los primeros lugares como causa de muerte, y que la mortalidad es debida en gran parte a sus complicaciones cardiovasculares, el objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de DMNID y su asociación con factores de riesgo coronario en una muestra aleatoria de población adulta residente de la Ciudad de México.

**TRABAJO
EXPERIMENTAL**

TRABAJO EXPERIMENTAL

• MATERIAL Y MÉTODOS

Tamaño de la muestra. A partir de enero de 1991 a marzo de 1992, se seleccionó, entre la población mayor de 20 años de edad y residente del D.F., el número representativo de participantes para este estudio transversal, calculado con un límite de confianza del 95%, un error máximo de tolerancia de 2% y una prevalencia de 10%. Con éstas condiciones, la muestra tendría que ser de 864 individuos que, con una tasa de respuesta obtenida de 94.7%, quedaría constituida por 818 individuos, pero como se perdieron 13 muestras sanguíneas, sólo se trabajó con 805 sujetos (430 hombres y 375 mujeres).

Diseño muestral. De acuerdo con las características de la ciudad de México y con las variables a estudiar, se eligió el método de muestreo por conglomerados en etapas múltiples.

En la primera etapa, se dividió a la población en dos grupos: económicamente activos y no económicamente activos según el censo de población de 1990. La población económicamente activa estaba constituida por empleados cuya labor estuviera considerada dentro de las 16 de las 19 principales ocupaciones mencionadas en el censo económico de 1986. El grupo no económicamente activo, estaba formado por estudiantes, amas de casa, pensionados y desempleados.

Durante la segunda etapa, las listas de industrias, universidades, oficinas del gobierno y comercios se obtuvieron a través del directorio telefónico, y siete centros de trabajo en donde se realizaban las principales ocupaciones, fueron

seleccionados aleatoriamente. Tres industrias en las cuales estaban representadas 10 ocupaciones, fueron seleccionadas (fábrica de acero, refresquera y textil); una universidad fue seleccionada para estudiar empleados administrativos y profesionistas; una oficina de gobierno contribuyó con trabajadores de 7 diferentes ocupaciones; también se incluyeron los empleados de un centro comercial. Finalmente, se formó un grupo de empleados en las siguientes actividades: profesionistas, personal técnico, profesores, artistas, empleados del gobierno, directores privados, supervisores, artesanos, auxiliares, empleados de oficina, vendedores, comerciantes, servidores públicos, empleados domésticos, choferes y personal de protección y vigilancia. Debido a que la agricultura no es una actividad importante en la ciudad, no se incluyeron a las personas relacionadas con ésta área.

La población no económicamente activa estuvo representada por estudiantes de cuatro escuelas, una de estudios avanzados, y un centro comunitario para el desarrollo integral de la familia (CCDIF) (personas desempleadas y pensionadas). Las escuelas se seleccionaron aleatoriamente partiendo de una lista proporcionada por la SEP y los CCDIF se seleccionaron de la misma forma con listas proporcionadas por el CCDIF.

En la tercera etapa, de las listas de los centros de trabajo y estudio, se seleccionaron aleatoriamente las unidades muestrales. En las universidades, los parientes mayores de 20 años de edad de los estudiantes, también se seleccionaron. Para realizar el estudio, en todos los casos se firmó de conformidad. El protocolo de este estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Cuestionario. A todos los participantes se les aplicó un cuestionario para conocer sus antecedentes heredofamiliares y personales de enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular cerebral), de hipertensión arterial, diabetes mellitus y de obesidad. Además se obtuvo información sobre el consumo de cigarrillos, sal y alcohol, así como de la ocupación y las actividades desarrolladas durante el tiempo libre.

Se realizaron tres determinaciones de la presión arterial sistólica y diastólica con un esfigmomanómetro de mercurio; la segunda y tercera medición se promediaron para obtener la presión arterial de cada sujeto.

Medidas antropométricas. El mismo día en que se tomó la muestra sanguínea en ayunas, se procedió a registrar las medidas antropométricas realizadas por una misma persona. Las medidas se realizaron con ropa ligera y sin zapatos. La estatura, el peso, las circunferencias de cintura y de cadera, se determinaron de pie y durante la expiración. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (Kg) entre la estatura al cuadrado (m^2) y se utilizó como indicador de adiposidad. La relación cintura cadera (RCC), se calculó dividiendo la circunferencia de la cintura (cm) entre la circunferencia de la cadera (cm), y se utilizó como medida de la distribución de la grasa.

Exámenes de laboratorio. Después de 12 a 14 horas de ayuno y 15 a 20 minutos de reposo en posición sedente, se obtuvieron las muestras de sangre por punción venosa de cada individuo para la determinación de las concentraciones plasmáticas de lípidos, lipoproteínas, insulina y glucosa. La glucosa plasmática se determinó por el método de glucosa oxidasa⁽⁶⁹⁾; en la que se producen ácido glucónico y peróxido de hidrógeno, éste reacciona con un aceptor de oxígeno (4-aminofenazona) cromogénico, catalizado por la

peroxidasa para dar un color cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de glucosa. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos también se determinaron por métodos enzimáticos^(70,71). Los ésteres de colesterol son hidrolizados por medio de la colesteroesterasa, posteriormente, el grupo 3-OH del colesterol se oxida con la colesterooxidasa, liberándose peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el cual, en presencia de un aceptor de oxígeno cromógeno (4-aminofenazona) y peroxidasa se genera un color cuya intensidad es proporcional a la concentración de colesterol. La determinación de los triglicéridos tiene el mismo fundamento, pero lo que se mide es el glicerol liberado al actuar la lipasa sobre los triglicéridos plasmáticos, el glicerol liberado se fosforila en presencia de ATP y la glicerolcinasa, quedando como producto glicerol-3-fosfato y ADP; el primero es oxidado por la glicerofosfooxidasa generando H₂O₂, el cual en presencia de un aceptor de oxígeno (4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenazona), y de la peroxidasa desarrolla un color proporcional a la concentración de triglicéridos. Para medir el colesterol de las HDL (C-HDL), se utilizó la precipitación catiónica⁽⁷²⁾ con dextrán sulfato-MgCl₂ que insolubiliza a las lipoproteínas que contienen apo-B, dejando en el sobrenadante, a las HDL cuyo colesterol se mide en la misma forma que el colesterol total. El colesterol de las LDL (C-LDL), se calculó a través de la fórmula de Friedewald modificada por DeLong⁽⁷³⁾:

$$C-LDL = CT - (TG \times 0.16 + C-HDL).$$

Los coeficientes de variación (CV) intra e inter-ensayo para glucosa fueron menores al 3%. Los CV intra-ensayo para colesterol y triglicéridos así como para colesterol de HDL fueron 1.1, 0.62, y 1.14, respectivamente; y los coeficientes de variación inter-ensayo fueron 3.06, 2.6 y 3.9% respectivamente. La insulina se determinó por el método de ELISA con CV intra-ensayo e inter-ensayo de 2.1 y 6.8%, respectivamente. La reactividad cruzada con la pro-

insulina, para este ensayo, fue de 40%. La lipoproteína (a), también se midió por ELISA con CV intra e inter-ensayo menor al 10%.

Definiciones. La diabetes mellitus se diagnosticó de acuerdo con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁷⁴⁾ (glucemia de ayuno mayor o igual a 140 mg/dL). Los sujetos que no cumplían con este criterio pero que previamente les habían diagnosticado la diabetes y por lo tanto tomaban agentes hipoglucemiantes, seguían una dieta o se les administraba insulina, fueron considerados como diabéticos. Las personas que se administraban insulina y que tenían más de 40 años de edad o cuyo IMC era mayor a 30 Kg/m², también se consideraron diabéticos no dependientes de insulina. Debido a la falta de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, aquellos sujetos con glucemia menor a 110 mg/dL y sin historia personal de diabetes se consideraron como no diabéticos. Las personas con un rango de glucemia entre 110mg/dL-139mg/dL se excluyeron del análisis estadístico.

La hipertensión se definió de acuerdo con la OMS como sigue: presión arterial diastólica mayor a 90 mmHg, presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg o el uso de medicamentos antihipertensivos.

El tabaquismo se consideró presente cuando el individuo fumaba 10 o más cigarros por día.

La enfermedad isquémica coronaria se definió cuando el paciente presentaba historia de infarto de miocardio diagnosticado por un médico.

El estrato socioeconómico, se dividió en bajo (menos de 3 salarios mínimos) medio (entre 3 y 7 salarios mínimos) y alto (más de 7 salarios mínimos).

La hipertrigliceridemia quedó definida cuando los triglicéridos plasmáticos fueron iguales o mayores a 200 mg/dL⁽⁷⁵⁾, una concentración de C-LDL igual o mayor a 160 mg/dL⁽⁷⁵⁾ fue considerada como hipercolesterolemia. Estos puntos

de corte corresponden a la categoría de alto riesgo del Programa Nacional de Educación del Colesterol. Las concentraciones de C-HDL se consideraron anormales si eran menores a 35 mg/dL en hombres y menores a 45 mg/dL en mujeres.

Análisis estadístico. Las variables antropométricas y metabólicas, así como las prevalencias de diabetes, se ajustaron por edad y sexo a través del método directo utilizando como población de referencia a los individuos de la Ciudad de México registrados en el Censo Nacional de 1990, información obtenida del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. La comparación de la prevalencia de diabetes por sexo, se realizó con el indicador de χ^2 de Mantel y Haenzel. La significancia de las diferencias entre los grupos se estimó por ANOVA paramétrico en variables con distribución normal y por ANOVA no paramétrico en aquellas que presentaban distribución asimétrica. Se calculó la razón de momios para estimar la asociación de la DMNID con otros factores de riesgo. Los terciles para el índice de masa corporal (IMC) y para la relación cintura/cadera (RCC), se definieron para ambos sexos por separado, como sigue: IMC para hombres 1: $<24.2\text{Kg/m}^2$; 2: $24.20\text{-}26.89\text{Kg/m}^2$; 3: $>26.89\text{Kg/m}^2$; para mujeres 1: $<24.32\text{Kg/m}^2$; 2: $24.32\text{-}27.68\text{Kg/m}^2$; 3: $>27.68\text{Kg/m}^2$. RCC para hombres 1: $<0.93\text{Kg/m}^2$; 2: $0.93\text{-}0.98\text{Kg/m}^2$; 3: $>0.98\text{Kg/m}^2$; para mujeres 1: $<0.83\text{Kg/m}^2$; 2: $0.83\text{-}0.89\text{Kg/m}^2$; 3: $>0.89\text{Kg/m}^2$; y fueron correlacionados con la presencia de DMNID. El análisis se realizó con el paquete estadístico EpiInfo versión 5.0 del CDC.

RESULTADOS

RESULTADOS

Las variables antropométricas y los valores medios de la presión arterial sistólica y diastólica ajustadas por edad para hombres y mujeres, se muestran en la tabla 16; los individuos del sexo masculino fueron significativamente más jóvenes en comparación con el sexo femenino (40 ± 13 vs 42 ± 12 años de edad, $p<0.05$). Los hombres tuvieron valores significativamente más altos que las mujeres, con excepción de la circunferencia de la cadera y del índice de masa corporal (IMC), en los cuales las mujeres mostraron cifras mayores.

Tabla 16. Características antropométricas ajustadas por edad.

Variable n	Hombres 430	Mujeres 375	p*
Edad (años)	40.3±13.6	42.3±12.7	<0.05
Peso (Kg)	71.6±12.1	62.5±11.2	<0.001
Talla (cm)	165.3±6.8	153.0±6.5	<0.001
Cintura (cm)	91.2±10.7	85.4±11.9	<0.001
Cadera (cm)	95.1±7.4	98.4±10.1	<0.005
IMC (Kg/m ²)	26.1±3.6	26.7±4.5	<0.05
RCC	0.957±0.067	0.864±0.072	<0.001
PAS (mmHg)	122.2±16.8	118.6±18.0	<0.005
PAD (mmHg)	77.5±11.2	74.8±11.4	<0.005

Los datos se presentan como Media±desviación estándar(DE). IMC=índice de masa corporal, RCC=relación cintura/cadera, PAS=presión arterial sistólica, PAD=presión arterial diastólica, *ANOVA.

Las concentraciones medias de triglicéridos y la relación C-LDL/C-HDL fueron significativamente más altas y, los niveles de C-HDL y de insulina, significativamente más bajos en los hombres que en las mujeres (Tabla 17); no se encontraron diferencias en el colesterol total, colesterol de LDL (C-LDL), glucosa ni en la lipoproteína (a) [Lp(a)].

Tabla 17. Características metabólicas ajustadas por edad.

Variable n	Hombres 430	Mujeres 375	p*
Colesterol Total (mg/dL)	207.9±43.6	206.4±35.1	ns
Triglicéridos (mg/dL)	169.6±95.0	144.8±74.7	<0.001
C-LDL (mg/dL)	140.7±38.5	136.1±31.0	ns
C-HDL (mg/dL)	40.1±10.7	47.1±12.0	<0.001
C-LDL/C-HDL	3.76±1.69	3.07±1.03	<0.001
Glucosa (mg/dL)**	90.8±8.0	89.8±7.44	ns
Insulina (µU/mL)**	10.8±15.6	11.3±8.9	<0.01
Lipoproteína (a) (mg/dL)	17.0±26.9	19.3±32.6	ns

Los datos se presentan como Media±D.E. C-LDL=Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, C-HDL=Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, *ANOVA ** Se excluyeron sujetos con DMNID y los que tenían valores de glucosa mayor o igual a 110 mg/dl. ns=no significativo.

En la tabla 18, se anotan las prevalencias de diabetes por grupos de edad y sexo. La prevalencia cruda fue de 8.7% para la población total, 11.0% en las mujeres y 6.6% en los hombres; después de ajustar por la edad, las prevalencias fueron de 8.14% en el total de sujetos estudiados, de 10.6% en el

sexo femenino y 6.0% en el masculino. En hombres y mujeres, la frecuencia de diabetes aumentó con la edad, hasta los 64 años y disminuyó en los sujetos mayores de 65 años (Tabla 18 y figura 13). La importante influencia de la edad sobre la prevalencia de diabetes se comprobó mediante la prueba de X^2 de tendencia, la cual dio un valor igual a 39.1 ($p < 0.001$).

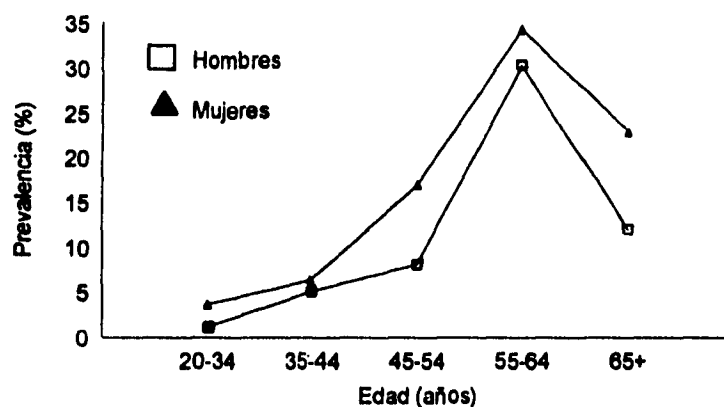
Tabla 18. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino-dependiente según edad y sexo.

GRUPO DE EDAD (años)	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	n _r	n (%)	n _r	n (%)	N	n (%)
20-34	164	2 (1.2)	109	4 (3.7)	273	6 (2.2)
35-44	98	5 (5.1)	140	9 (6.4)	238	14 (5.9)
45-54	74	6 (8.1)	53	9 (17.0)	127	15 (11.8)
55-64	33	10 (30.3)	35	12 (34.3)	68	22 (32.3)
65 +	25	3 (12.0)	26	6 (23.1)	51	9 (17.6)
Tasa Cruda	394	26 (6.6)	363	40 (11.0)	757	66 (8.7)
Tasa ajustada por edad		6.08 %		10.6 %		8.14 %
Prevalencia ajustada por edad y sexo						
Mantel-Haenzel		RM = 0.57				IC 95% = 0.34 - 1.03

RM= Razón de momios, IC=Intervalo de Confianza. Se excluyeron a los sujetos con valores de glucosa mayor o igual a 110 mg/dL. y menor o igual a 139 mg/dL.

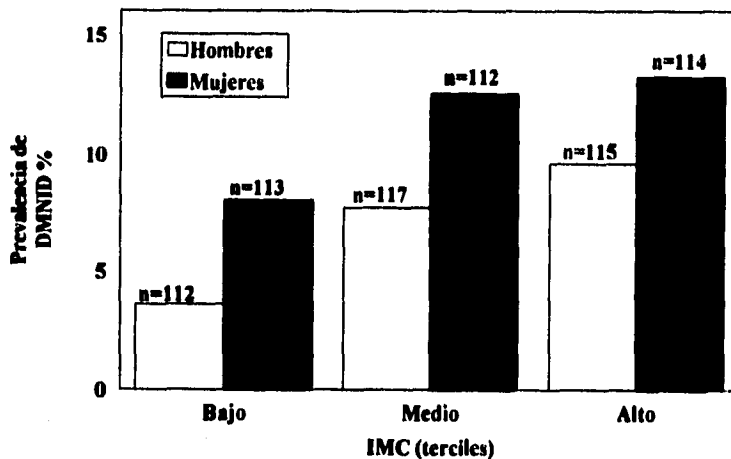
Se destaca el hallazgo de un número significativo (5.9%) de individuos jóvenes (35-44 años de edad), afectado por la enfermedad.

Figura 13. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente por grupos de edad en hombres y mujeres.



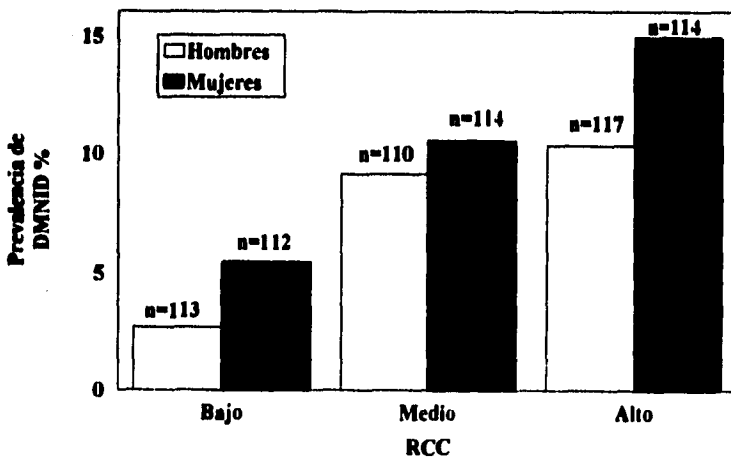
Desde hace mucho tiempo se conoce la asociación entre obesidad, particularmente la de tipo central y la DMNID. Para investigar si los aumentos en el índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura cadera (RCC) podían explicar la mayor prevalencia de DMNID, se calculó la prevalencia de la enfermedad ajustada por edad después de estratificar por terciles de IMC y de RCC, para cada sexo (Figuras 14 y 15). Las diferencias son evidentes, con tendencia al aumento en la prevalencia de diabetes con el incremento de masa corporal y de la RCC. La χ^2 de tendencia para el índice de masa corporal fue de 1.31 ($p=ns$) en hombres y 3.27 ($p=ns$) en mujeres; para RCC la prueba estadística dio valores de 4.03 ($p<0.05$) y de 6.75 ($p<0.01$), respectivamente.

Figura 14. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente estandarizada por edad según el índice de masa corporal.



IMC=índice de masa corporal. Terciles del IMC para hombres: Bajo <24.20 Kg/m², Medio 24.20-26.69 Kg/m², Alto >26.69 Kg/m²; para mujeres: Bajo <24.32 Kg/m², Medio 24.32-27.66 Kg/m², Alto >27.66 Kg/m².

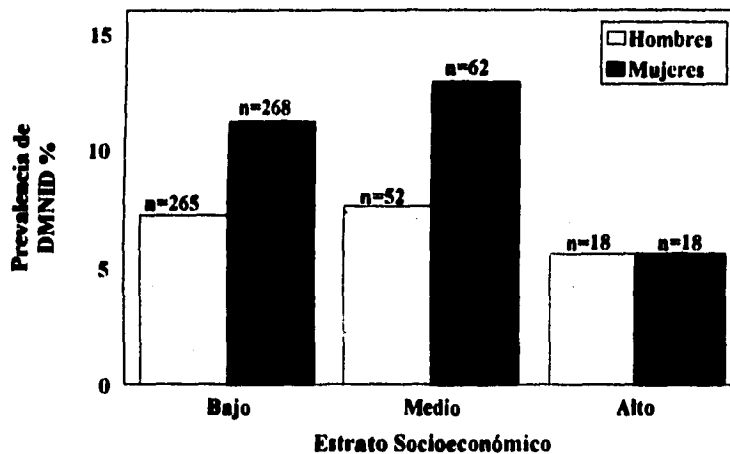
Figura 15. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente estandarizada por edad según la relación cintura cadera.



RCC=relación cintura/cadera. Terciles de la RCC para hombres: Bajo <0.93, Medio 0.93-0.98, Alto >0.98; para mujeres: Bajo <0.83, Medio 0.83-0.89, Alto >0.89.

La prevalencia de diabetes por sexo y estrato socioeconómico, clasificado como bajo, medio y alto, se muestra en la figura 16. En el estrato alto, constituido por un número pequeño de sujetos (n=36), la prevalencia de DMNID fue menor (p=ns) a la observada en los estratos bajo y medio, principalmente en las mujeres.

Figura 16. Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente estandarizada por edad según el estrato socioeconómico.



Terciles de los estratos socioeconómicos para hombres y mujeres: Bajo <3 salarios mínimos (S.M.), Medio 3-7 S.M., Alto >7 S.M.

La asociación de DMNID con otras variables se estimó por razón de momios (Tabla 19). La diabetes se asoció significativamente con la edad avanzada en ambos sexos, con el infarto de miocardio, con la hipertensión arterial y con la hipertrigliceridemia, únicamente en las mujeres. En los hombres hubo asociación significativa con enfermedad vascular cerebral y, aunque sin significancia estadística, la diabetes también se encontró asociada con infarto

agudo de miocardio (IAM), obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Tabla 19. Asociación de diabetes mellitus con algunas condiciones clínicas y otras variables metabólicas.

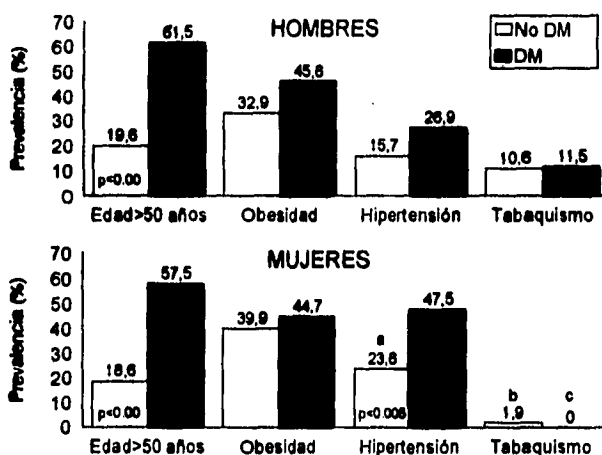
Variable	HOMBRES				MUJERES			
	DM (n)	No DM (n)	RM	IC	DM (n)	No DM (n)	RM	IC
Edad								
≥ 50	16	72	6.58	2.66-18.49	23	60	5.93	2.82-2.55
< 50	10	296			17	263		
IAM								
si	1	4	4.10	0.42-42.65	3	4	6.63	1.11-37.4
no	22	361			36	318		
EVC								
si	2	2	17.3	1.61-186.3	1	2	4.21	0.07-82.1
no	21	363			38	320		
IMC								
≥ 27	11	102	1.81	0.72-4.52	17	120	1.22	0.58-2.55
< 27	13	208			21	181		
Hipertensos								
si	7	58	1.97	0.71-5.29	19	77	2.69	1.39-5.99
no	19	310			21	248		
Tabáquicos								
si	3	39	1.10	0.25-4.15	0	6	-----	-----
no	23	329			40	317		
C-LDL								
≥ 160	10	91	1.90	0.77-4.67	10	66	1.25	0.54-2.65
< 160	18	277			30	255		
C-HDL Bajo								
si	10	115	1.38	0.56-3.35	21	136	1.46	0.73-3.03
no	16	253			19	185		
C-LDL/C-HDL								
> 3.5	15	180	1.42	0.59-3.45	13	88	1.29	0.59-2.75
< 3.5	11	188			27	235		
Triglicéridos								
≥ 200	12	104	2.18	0.90-5.23	16	43	4.34	2.00-9.40
< 200	14	264			24	280		

IAM=Infarto agudo de miocardio, EVC=enfermedad vascular cerebral IMC=Índice de masa corporal, C-LDL=Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, C-HDL=Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, DM=Diabetes mellitus, RM=Razón de momios, IC=Intervalo de Confianza.

No DM= No diabéticos y glucosa < 110 mg/dl. Tabáquicos=10 o más cigarrillos/día. Hipertensos= Presión arterial sistólica ≥140 mmHg ó diastólica ≥90 mmHg ó diagnóstico de hipertensión y uso de fármacos antihipertensivos. C-HDL Bajo = < 35 mg/dL en Hombres y < 45 mg/dL en Mujeres.

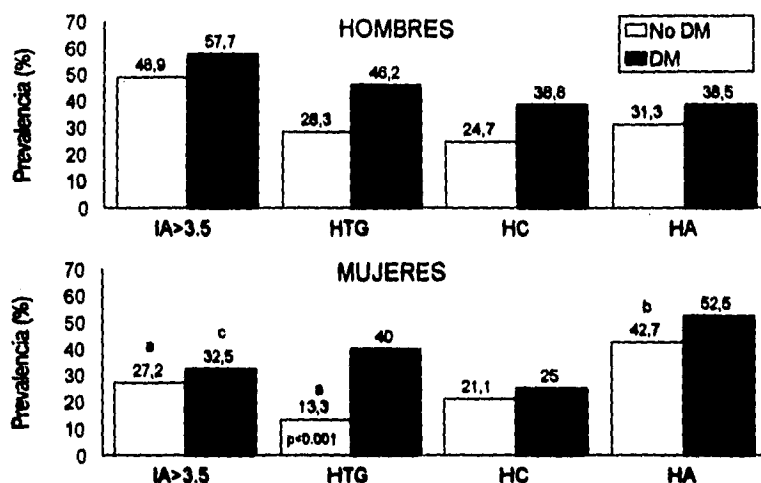
En las figuras 17 y 18, se observa con más claridad, que los factores de riesgo coronario fueron más frecuentes en hombres y mujeres con diabetes que en sus contrapartes no diabéticas. Sin embargo, las diferencias fueron estadísticamente significativas únicamente para la edad avanzada en hombres y mujeres, y para hipertensión arterial e hipertrigliceridemia solamente en las mujeres. En las mismas figuras 17 y 18 se observa el análisis comparativo por sexo.

Figura 17. Prevalencia de factores de riesgo coronario en pacientes con diabetes mellitus y en individuos no diabéticos.



DM=diabetes mellitus, No DM=sin diabetes mellitus, a=p <0.01 mujeres no diabéticas vs. hombres no diabéticos, b=p <0.001 mujeres no diabéticas vs. hombres no diabéticos, c=p <0.05 mujeres diabéticas vs. hombres diabéticos.

Figura 18. Prevalencia de dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus y en individuos no diabéticos.



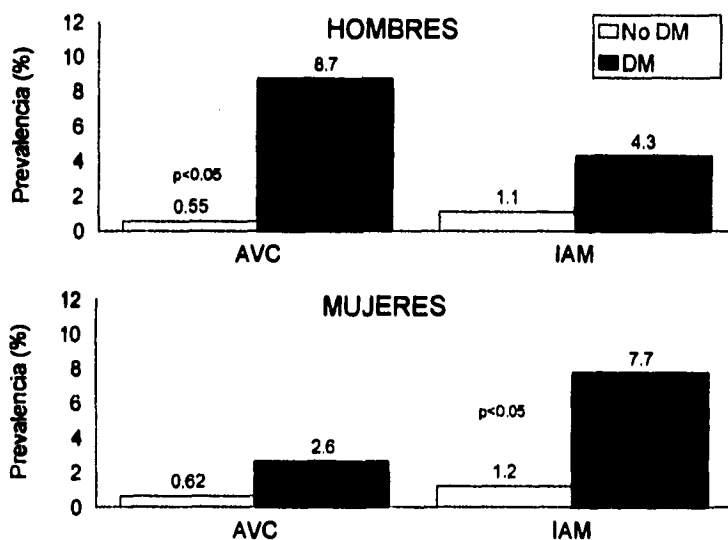
DM=diabetes mellitus, No DM=sin diabetes mellitus, IA=índice aterogénico (C-LDL/C-HDL), HTG=hipertrigliceridemia, HC=hipercolesterolemia, HA=hipoalfalipoproteinemia, a=p <0.001 mujeres no diabéticas vs. hombres no diabéticos, b=p <0.005 mujeres no diabéticas vs. hombres no diabéticos, c=p <0.05 mujeres diabéticas vs. hombres diabéticos.

En los no diabéticos se encontró significancia estadística al comparar las prevalencias de hipertensión arterial, hipoalfalipoproteinemia (mayores en las mujeres que en los hombres), tabaquismo, hipertrigliceridemia, e índice aterogénico (relación C-LDL/C-HDL) (mayores en los hombres que en las mujeres); en tanto que en los pacientes diabéticos únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en las prevalencias de tabaquismo y del índice C-LDL/C-HDL aumentado, que fueron más altos en el sexo masculino que en las pacientes del sexo femenino.

La historia personal de enfermedad vascular cerebral (EVC) y de infarto del miocardio (IAM) fue más frecuente en los pacientes diabéticos que en los sujetos no diabéticos (Tabla 19 y figura 19). Sin embargo, muy probablemente

debido al escaso número de pacientes con estas complicaciones, únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa, al comparar la frecuencia de EVC en hombres y de IAM en las mujeres.

Figura 19. Prevalencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad vascular cerebral (EVC) en pacientes con diabetes mellitus y en individuos no diabéticos.



DM=diabetes mellitus, No DM=sin diabetes mellitus, EVC=enfermedad vascular cerebral, IAM=infarto agudo del miocardio.

En las tablas 20 y 21 se indican las variables fisiológicas, antropométricas y metabólicas en pacientes diabéticos y en individuos no diabéticos divididos por estrato socioeconómico.

Tabla 20. Características antropométricas y fisiológicas en sujetos con DM y NoDM según estrato socioeconómico

Variable	Diabéticos			No Diabéticos		
	Estrato Socioeconómico			Estrato Socioeconómico		
	BAJO n=49	MEDIO n=12	ALTO n=2	BAJO n=484	MEDIO n=102	ALTO n=34
PAS (mmHg)	128±23	126±19	142±15	119±16**	120±18	122±19
PAD (mmHg)	81±14	84±9	87±6	75±11*	76±12*	75±12
IMC (Kg/m ²)	26.8±3.6	31.4±7.8	30.8±0.24 ^Δ	26.3±4.0	26.0±3.9***	25.1±3.6*
RCC	0.93±0.07	0.90±0.06	0.093±0.11	0.91±0.08*	0.89±0.09	0.87±0.07 ⁺

Los datos se presentan como Media±D.E. PAS=presión arterial sistólica, PAD=presión arterial diastólica, IMC=índice de masa corporal, RCC=relación cintura/cadera.

* p<0.05; ** p<0.005; *** p<0.001 vs DM. ANOVA.

& p<0.05; + p<0.01 vs estrato socioeconómico. ANOVA..

Tabla 21. Características metabólicas en sujetos con DM y NoDM según estrato socioeconómico

Variable	Diabéticos			No Diabéticos		
	Estrato Socioeconómico			Estrato Socioeconómico		
	BAJO n=49	MEDIO n=12	ALTO n=2	BAJO n=484	MEDIO n=102	ALTO n=34
CT	213±36	232±43	207±46	203±39	212±40.3	212±44
TG	209±119	168±64	129±75	149±82***	140±61	135±82
C-HDL	40±11	46±46	50±0	44±12*	46±14	45±12 ^Δ
C-LDL	140±29	160±37	137±34	135±35	143±33	146±41
<u>C-LDL</u> C-HDL	4.1±3.3	3.6±0.8	2.7±0.7	3.3±1.2***	3.3±1.0	3.6±1.7
Glucosa	158±75	154±77	188±110	91±8***	91±8 ⁺	90±7*
Insulina	11.2±7	13.7±12	14.1±2.0	10.9±7	9.6±7	10.3±7

Los datos se presentan como Media±DE; CT=colesterol total, TG=triglicéridos, C-HDL=colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, C-LDL=Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, C-LDL/C-HDL=índice aterogénico.

* p<0.05; + p<0.01; *** p<0.001 vs DM. ANOVA.

& p<0.05; vs Estrato socioeconómico. ANOVA.

En los sujetos no diabéticos, se observaron tendencias significativas a valores bajos de la RCC ($p < 0.01$) y altos de los niveles de C-LDL ($p = 0.05$), con el incremento en el estrato socioeconómico. Por el contrario, en los pacientes diabéticos, el IMC se incrementó significativamente ($p < 0.05$), al aumentar el estrato socioeconómico. En estos mismos pacientes, hubo también tendencias a los valores bajos de colesterol de HDL y altos de triglicéridos, en el grupo de menor ingreso, pero sin diferencias estadísticamente significativas debido, probablemente, al número pequeño de individuos diabéticos ($n = 2$) en el grupo de ingresos altos. La RCC en diabéticos y no diabéticos del estrato socioeconómico bajo, fue mayor que en los sujetos de los estratos medio y alto ($p < 0.05$ en el análisis de tendencia), mientras que la prevalencia de hipercolesterolemia tuvo tendencia a ser más baja ($p < 0.01$, en el análisis de tendencias). Los sujetos del estrato bajo tuvieron también prevalencias mayores de hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia e hipertensión arterial cuando se compararon con los grupos de ingresos medios y altos, pero las diferencias no alcanzaron significancia estadística.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La prevalencia de DMNID muestra grandes variaciones entre las diferentes poblaciones. Este estudio muestra una alta prevalencia de diabetes (8.14%) en la ciudad de México. El sexo femenino fue el más afectado y la enfermedad también se encontró en un grupo grande de sujetos jóvenes.

Es de notar, que el estrato socioeconómico, el clima, el estilo de vida y aún los orígenes indígenas, varían ampliamente en las diferentes regiones de México; por lo tanto, estos resultados no pueden ser extrapolados a todo el país.

Recientemente⁽⁷⁶⁾ se publicaron las estimaciones globales de prevalencia de diabetes mellitus ajustada por edad, en personas con edades de 20 a 74 años. Los datos del estudio de México-americanos de San Antonio Texas y mexicanos de un barrio pobre de la ciudad de México, así como los resultados del presente estudio, se muestran en la tabla 22. La prevalencia encontrada es comparativamente menor que la observada en México-americanos, pero muy parecida a la obtenida previamente en los mexicanos del barrio pobre de la ciudad de México⁽¹⁶⁾.

Los estudios de poblaciones que migran⁽⁷⁷⁾ son muy utilizados para valorar la influencia de los factores ambientales sobre la enfermedad, controlada, en parte, por la variabilidad genética. Es motivo de gran preocupación que los cambios en el ambiente y el estilo de vida, tales como los que han ocurrido en los México-americanos, pueden ser las principales causas de morbilidad y mortalidad^(78,79), superando incluso la susceptibilidad genética, en la expresión de DMNID y otras características^(16,80). Desafortunadamente, como se demostró en el presente estudio, las condiciones que predisponen a la elevada prevalencia de DMNID y complicaciones relacionadas, están ya presentes en la Ciudad de México.

Tabla 22. Prevalencia de diabetes mellitus por grupos de edad encontrada en el estudio de San Antonio y en el presente trabajo.

GRUPO ÉTNICO	SEXO	35-44 n/N (%)	45-54 n/N (%)	55-64 n/N (%)	TASA CRUDA n/N (%)	TASA AJUSTADA POR EDAD
México-americanos (Sn. Antonio Tx)*	H	9/119 (7.6)	24/121 (19.8)	43/150 (28.7)	76/390 (19.5)	17.8%
	M	29/222 (13.1)	58/235 (23.8)	85/239 (35.6)	170/696 (24.4)	23.0%
Barrio pobre (Cd. de México)*	H	8/134 (6.0)	11/92 (12.0)	10/46 (20.8)	29/274 (10.6)	12.3%
	M	10/185 (5.4)	20/116 (17.2)	24/64 (37.5)	54/365 (14.8)	18.5%
Mexicanos (Cd. de México)	H	5/98 (5.1)	6/74 (8.1)	10/33 (30.3)	21/205 (10.2)	11.0%
	M	9/140 (6.4)	9/53 (17.0)	12/35 (34.3)	30/228 (13.2)	15.7%

H=hombres M=mujeres, n=sujetos diabéticos, N=Total de sujetos. *Tomado de Stern MP, González C, Mitchel BD, Villalpando E: Genetic and environmental determinants of type II diabetes in México City and San Antonio. Diabetes 1992;41:484-492

La hipótesis del genotipo ahorrador propone que, en las poblaciones tradicionales, sujetas a períodos de consumos elevados de alimentos y de hambre, se confiere sobrevivencia a aquellos individuos cuyo metabolismo almacena energía con eficiencia máxima⁽⁶¹⁾. Con la modernización y la consecuente facilidad para abastecerse de calorías altamente refinadas, junto con una vida sedentaria, el genotipo ahorrador pierde su ventaja, permitiendo la obesidad, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y, eventualmente, la descompensación de las células β del páncreas y DMNID⁽⁷⁹⁾. Esto parece ocurrir en la población mexicana en la que el genotipo probablemente tiene una alta prevalencia y penetración. Es interesante hacer notar que en el presente trabajo se encontró una prevalencia de DMNID casi similar en los estratos socioeconómicos bajo y medio. Esto probablemente explica por qué la

prevalencia resultó parecida a la encontrada previamente en el barrio pobre de la Cd. de México⁽¹⁶⁾. La baja prevalencia en el nivel socioeconómico más alto, podría cuestionar la hipótesis de que la población mexicana se encuentra en la rama ascendente. Pero parece ser que estos hallazgos, son más bien secundarios a las diferencias en la mezcla genética (mayor carga genética española que indígena) en el nivel socioeconómico alto, y destaca aún más la relevancia de la influencia genética en el aumento de la prevalencia de DMNID en nuestra población. En apoyo a la hipótesis de que la población mexicana se encuentra en la rama ascendente, están los estudios que confirman un gradiente rural-urbano en nuestra población^(62,63), y un aumento en la prevalencia de la enfermedad en el transcurso de las dos últimas décadas⁽⁶⁴⁾. En los diabéticos, la pobreza se asoció con el aumento del IMC y con una tendencia a mayores niveles de triglicéridos y menores niveles de colesterol de HDL. En el grupo de nivel socioeconómico alto, los individuos no diabéticos, presentaron menor relación cintura cadera y mayores concentraciones de colesterol de LDL, con una tendencia a cifras menores de triglicéridos.

En la población estudiada, con un promedio de edad de 40 ± 13 años para hombres y 42 ± 12 años para mujeres, se encontró una elevada prevalencia de hipertensión, dislipidemias y obesidad, como ya se había observado en estudios anteriores en la población mexicana^(65,66). La serie de individuos estudiada en éste trabajo, se estratificó en base al Censo Nacional de la Población. Esto posiblemente explica algunas diferencias tales como los valores más bajos en el IMC y los niveles de triglicéridos, cuando estos datos se comparan con los residentes de una colonia más pobre de la Ciudad de México, que tienen un elevado consumo de carbohidratos⁽¹⁶⁾.

Como se ha descrito previamente, la alta prevalencia de DMNID se asoció con el tercil mayor de IMC y de RCC. Muchos estudios muestran que los diabéticos

tienen un riesgo elevado de morbilidad por enfermedad arterial coronaria (EAC), en comparación con los no diabéticos. A pesar de las elevadas tasas de diabetes y de complicaciones microvasculares, actualmente, la prevalencia de EAC en México y en las comunidades México-americanas es relativamente baja⁽⁸⁷⁾. Esta aparente paradoja, se ha observado en otras poblaciones y, posiblemente, es parte de la historia natural de los efectos de la transformación cultural de los pueblos sobre los aspectos médicos; es decir, a pesar de que la diabetes emerge en un tiempo relativamente corto, el desarrollo de la aterosclerosis es más lento y requiere de un período de tiempo más prolongado⁽⁷⁹⁾. Queda claro en este trabajo, que las variables antropométricas y metabólicas presentes en la población mexicana, y particularmente en los diabéticos, confieren un gran riesgo para enfermedad arterial coronaria^(88,89) que se manifestará en las décadas siguientes. La posibilidad de un factor de protección genético en nuestra población, que podría estar presente en el endotelio vascular, o a nivel del transporte de lípidos, o por la presencia de antioxidantes naturales u otros, no puede ser excluido, pero, no ha sido comprobado. Independientemente de las diferencias entre poblaciones, los factores de riesgo coronario tienen el mismo valor predictivo.

Para concluir, en la Ciudad de México, existe una prevalencia elevada de DMNID que afecta a un grupo importante de individuos jóvenes. Los factores de riesgo asociados, también son comunes y más prevalentes en los individuos diabéticos. Los datos epidemiológicos de México y de México-americanos en EUA, sugieren que la prevalencia de diabetes y de la enfermedad cardiovascular van en ascenso. Existe una necesidad crítica de orientar recursos hacia programas de prevención primaria y secundaria, los cuales deberán estar bien estructurados y organizados, con el objetivo de proporcionar una adecuada atención para prevenir la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Schuman CR: Diabetes mellitus: Definition, Classification and Diagnosis. En Galloway JA et al. "Diabetes mellitus" 9a. ed. Indianapolis, Indiana, Lilly Research Laboratories, 1988;2-5
2. Ríos T, Rull R: El síndrome clínico de diabetes mellitus. En Rull JA. "Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas". México, Nueva editorial Interamericana, 1992;3-16
3. Consensos FUNSALUD. Fundación Mexicana para la Salud, 1994. Coordinador general Rull RJA
4. Serrano RM, Gutiérrez L: Epidemiología de la diabetes insulino dependiente. En Rull JA. "Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas". México, Nueva editorial Interamericana, 1992;17-29
5. Gepts W, Lecompte P: The pancreatic islets in diabetes. Amer J Med 1981;70:105-115
6. González VC: El estado del arte en diabetes. Análisis de logros a nivel internacional y la perspectiva nacional. An Med Asoc Med 1989;34(4):187-201
7. Craighead JE: Viral diabetes mellitus in man and experimental animals. En Skyler JS, Cahill GF. "Diabetes Mellitus". New York, York Medical Books. 1981:22-30
8. Pyke DA: Etiology and onset of type I diabetes mellitus. En Krall LP "Worldbook of Diabetes in Practice". Elsevier Vol. 2, 1986;21-24
9. Pfeifer MA et al.: Insulin secretion in DM. Amer J Med 1981;70:579-588
10. De Frozo Ra, Ferrannini E, Koivisto: New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin dependent diabetes mellitus. Am J Med 1983;74(suppl 1A):52-81
11. Pyke DA: Etiology and onset of type I diabetes mellitus. En Krall LP. "Worldbook of Diabetes in Practice". Elsevier Vol. 2, 1986;21-24.
12. Vessby B, Aro A, Skarfors E, et al.: The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. Diabetes 1994;43:1353-1357
13. Mckeigue PM, Keen H: Diabetes, insulin, ethnicity and coronary heart disease. En Marmot M, Elliot P. "Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health".
14. Olefsky JM, Kolterman G: Mechanisms of insulin resistance in obesity and NIDD. Amer J Med 1981;70:151-168
15. Kahn BB: Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. J Clin Invest 1992;89:1367-1374
16. Stern MP, González C, Mitchel BD, Villalpando E: Genetic and environmental determinants of type II diabetes in México City and San Antonio. Diabetes 1992;41:484-492
17. Ahumada AM: Papel de los lípidos en la aterogénesis. En Zorrilla E. "Lípidos séricos en la clínica". 2a. ed., México, Interamericana, 1989;141-152

18. Ahumada AM: Transporte de los lípidos séricos: metabolismo de las lipoproteínas. En Zorrilla E. "Lípidos séricos en la clínica". 2a. ed., México, Interamericana, 1989;46-58
19. Magos LC: Lipoproteínas y apoproteínas. En Zorrilla E. "Lípidos séricos en la clínica". 2a. ed., México, Interamericana, 1989;30-45
20. Erkelens DW: Lipids lipoproteins and atherosclerosis in diabetes mellitus. En Galloway JA et al. "Diabetes mellitus" 9a. ed. Indianapolis, Indiana, Lilly Research Laboratories, 1988;65-83
21. Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona: Lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Curr Opin Lipidol* 1990;1:222-230
22. Howard BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-628
23. Stern MP, Haffner SM: Dyslipidemia in type II Diabetes implications for therapeutic intervention. *Diabetes Care* 1991;14(12):1144-1159
24. Aschner MP: Anormalidades de las lipoproteínas en pacientes diabéticos: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. En Rull JA. "Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas". México, Nueva editorial Interamericana, 1992;121-125
25. Owen OE, Patel M, Boden G: Human splanchnic metabolism during diabetic ketoacidosis. *Metabolism* 1977;26:381-398
26. López-Virella MF, Sherer G, Wohltmann HJ: Diabetic lipoprotein deficient serum: its effect in low density lipoprotein uptake and degradation by fibroblasts. *Metabolism* 1985;34:1079-1085
27. Taskinen MR: Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:551-570
28. López-Virella MF, Wohltmann HJ, Mayfield RK, Loadholt CB, Colwell JA: Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in 55 insulin-dependent diabetic patients: a longitudinal study. *Diabetes* 1983;32:20-25
29. Bierman EL: Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:647-656
30. Barret-Connor E, Grundy SM, Holdbrook MJ: Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am J Epidemiol.* 1982;115:657-663
31. Howard BV: Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima indians: distributions differing from those of caucasians. *Circulation* 1983;68:214-222
32. Stewart MW, Laker MF, Alberti KGMM. *J Int Med* 1994;236(suppl 736):41-46
33. Garber AJ, Vinik A, Crespín SR: Detection and management of lipid disorders in diabetic patients: a comentary for clinicians. *Diabetes Care* 1992;15:1068-1074
34. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985;110:1100-1107

35. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayatte AJ, Roze KMM: Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1156-1167
36. Steinberg D, Witztum JL: Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA* 1990;264:3047-3052
37. Zimmet P, King H: World trends in diabetes epidemiology. En Krall, L.P. "Worldbook of Diabetes in Practice". Elsevier Vol. 2, 1986;38-44
38. Damsgaard E M: Prevalence and incidence of type II diabetes in Denmark compared with other countries. *Acta endocrinológica*; 1984;262:21-26
39. Reunanen A: Prevalence and incidence of type 2 diabetes in Finland. *Acta endocrinológica* 1984, suplemento 262:31-35
40. Sartog G: Prevalence of type II diabetes in Sweden. *Acta endocrinológica*; 1984; 262: 27-29
41. Zubirán S, Chávez A: Estudio epidemiológico de diabetes en la ciudad de México *Rev Invest Clin Med* 1964;16:367-383
42. Chávez A, Balam G, Zubirán S: Estudio epidemiológico de la diabetes en tres comunidades de la zona henequenera del estado de Yucatán. *Rev Invest Clin Med* 1963;15:333-334
43. Leal V, Barrios Z: Incidencia, prevalencia y mortalidad por diabetes mellitus en San Luis Potosí. *Boletín de la oficina sanitaria Panamericana* 1963;55:511-519
44. Galindo RL, Gómez SJE, Romero C, González MLR: Prevalencia de diabetes en una localidad rural. *Rev Hig (Mex)* 1971;21:199-208
45. Cárdenas R: Actitudes del diabético ante su padecimiento. *Rev Hig (Mex)* 1970;21:357
46. Rivera DR, Bernal GJ: Frecuencia y algunas características epidemiológicas de la diabetes mellitus en una muestra de un grupo de obreros de una comunidad rural del estado de Durango. *Rev Invest Clin* 1973;25(1):19-27
47. Santos M, et al.: Análisis de los resultados obtenidos en el centro de detección de Diabetes del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio G. XXIII Reunión Anual, Soc Mex Nutr Endocr 1983;68
48. Mendoza P, et al.: Prevalencia de Diabetes en trabajadores mexicanos: Resultados finales. XXVI Reunión Anual Soc Mex Nutr Endocr 1986;29
49. Ovalle F, et al.: Prevalencia de DM en un municipio aledaño a Monterrey, N.L., Soc Mex Nutr Endocr 1987;2
50. Rodríguez S J, et al.: DM en una población clínicamente sana. Experiencia del CLIDA ISSSTE Memorias del XI Congreso Nacional de Medicina Interna del 6 al 20 de Nov. Ver. Méx. 1988 *Rev AMIM* 1988;4(4):25
51. Quibrera R, et al.: Prevalencia de DM en diferentes clases socioeconómicas de la población de S.L.P. XXX Reunión Anual, Soc Mex Nutr Endocr 1990;20
52. Oseguera R, et al.: Detección de DM en purépechas. XXX Reunión Anual, Soc Mex Nutr Endocr 1990;22

53. González C, et al.: Prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en una población urbana de nivel socioeconómico bajo. *Rev Inv Clin* 1992;44:321-328
54. Sepúlveda J, et al.: Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología, SSA 1993
55. Barrett-Conor E, Orchard T: Diabetes and heart disease. En National Diabetes Data Group, *Diabetes Data Compiled 1984*. Washington DC:US Dept of Health and human Services, 1985; XVI-1XVI-41 NIH publicación No. 85-1468
56. Wilson PWF, Kannel WB: Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. En Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. "Hyperglycemia, diabetes and vascular disease". New York. Oxford University Press 1992;2:21-29
57. Barret-Connor EL, et al.: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo study. *JAMA* 1991;265:627-631
58. Abbot RD, et al.: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham study *JAMA* 1988;260:3456-3460
59. Quibrera IR: Aterosclerosis en la diabetes mellitus. En Rull JA "Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas". México, Nueva editorial Interamericana, 1992;109-120
60. Zárate A: Un programa para la detección y tratamiento de la diabetes mellitus *Gaceta Med Mex* 1987;123:203
61. González VME, et al.: Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics *Archives of Medical Research* 1994;25(3):355-360
62. Torres TM, Saravia DJ, Castañon RC, et al: Prevalencia de retinopatía diabética en sujetos con cardiopatía. *Rev Endocr Nutr* 1994;11(6):167
63. Ruiz M: Evolución clínica de la nefropatía diabética. En Rull JA "Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas" México, Nueva editorial Interamericana, 1992;237-245
64. Zorrilla HE, et al.: Neuropatía diabética. Conceptos actuales sobre etiopatogénesis, diagnóstico y tratamiento. *Gaceta Med Mex* 1994;130(1):18-25
65. Kleiman JC, Donahue RP, Harris MI: Mortality among diabetics in a national sample. *Amer J Epidemiol* 1988;(2):389-401
66. *Diabetes Care* 1991;14:1144-1159
67. Head J, Fuller JH: International variations in mortality among diabetic patients: the World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990;8:477-81
68. Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphiear DE: Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh study: long term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 1985;121:541-547
69. Trinder, *P. Ann. Clin Biochem* 1969(6),24

70. Siedel J, Heagele OE, Ziegenhorn J, et al. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075-1080
71. Nagele U, Heagele OE, Sauer G, et al. Reagent for the enzymatic determination of serum triglycerides with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem Clin Biochem* 1984;22:165
72. Warnick GR, Bemderson J, Alberts JJ. Dextran-sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantization of high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982;28:1379-1388
73. DeLong MD, DeLong RE, Wood, et al. A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 1986;256:2372-2377
74. Grupo de expertos de la OMS. Diabetes mellitus. Report of WHO study group. *Tech Rep Ser* 1985;727:1-113
75. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Program (NCEP) (Adult Treatment Panel II). *JAMA* June 16; 1993;269(23)
76. King H, Rewers M, WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-177
77. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W, et al.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* 1974;27:345-364
78. Zimmet P: Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988;11:258-262
79. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H: The epidemiology and Natural History of NIDDM-Lessons from the South Pacific. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990;6:91-124
80. Stern MP: Kelly West Lecture: primary prevention of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:399-410
81. Neel JV: Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-362
82. Zubirán S: La epidemiología de la diabetes en México. *Prena Med Mex* 1962;27:119-130
83. Zárate A: Diabetes mellitus in México. *Diabetes Care* 1991;14(Suppl 3):672-675
84. Mitchel BD, Stern MP, Haffner SM, Hazuda HP, Patterson JK: Risk factors for cardiovascular mortality in Mexicans Americans and non-Hispanic whites: The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:423-433
85. Escamilla JA, López CM, Escobedo De La Peña J, Bustamante MLP: Prevalencia de hipertensión arterial y factores asociados en una delegación política de la Ciudad de México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1992;62:267-275

86. Stern MP, Haffner SM: Type II diabetes and its complications in Mexican Americans. *Diabetes Metab Rev* 1990;6:29-45
87. Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520
88. Laakso M, Pyorala K, Voutilainen E, Marniemi J: Plasma Insulin and Serum Lipids and Lipoproteins in Middle-Aged Non-Insulin-Dependent Diabetic and Non-Diabetic Subjects. *Am J Epidemiol* 1987;125:611-621
89. Dirección General de Epidemiología. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, México 1993, Secretaría de Salud
90. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256-2823-2828