

11213 11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

ALTERACIONES METABOLICAS, HEMODINAMICAS Y ANTROPOMETRICAS EN FAMILIARES EN PRIMER GRADO DE PACIENTES DIABETICOS VS FAMILIARES EN PRIMER GRADO DE PACIENTES NO DIABETICOS (ESTUDIO PRIT)

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION PRESENTA: DR. JORGE VICTOR YAMAMOTO CUEVAS

28/04

TUTORES: DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD ENDOCRINOLOGIA DRA. EULALIA VALDES LIAZ MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA DRA. LETICIA SANCHEZ REYES MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

HGSM Organismo Descentralizado

JUN 10 2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

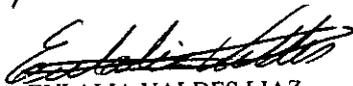
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

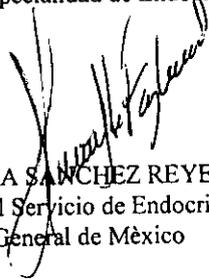
TUTORES DE TESIS



DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
Jefe del Servicio de Endocrinología  
Hospital General de México  
Profesor titular del curso de especialidad Endocrinología U.N.A.M.



DRA. EULALIA VALDES LIAZ  
Medico Adscrito del Servicio de Endocrinología  
Hospital General de México  
Profesor adjunto del curso de especialidad de Endocrinología U.N.A.M.



DRA. LETICIA SANCHEZ REYES  
Medico Adscrito del Servicio de Endocrinología  
Hospital General de México

## DEDICATORIA

A MI PADRE

POR ENSEÑARME NO SOLO A VIVIR, SINO A TRIUNFAR Y BUSCAR SIEMPRE LO MEJOR SIENDO TU MI MEJOR EJEMPLO

A MI MADRE

POR ESTAR, POR SER, POR APOYAR, POR VIVIR, POR CONFIAR, POR TUS DESVELOS, TU ANGUSTIA Y TU BENDICIÓN DE CADA MAÑANA

A SOFIA

POR HABER SIEMPRE COMPRENDIDO, APOYADO Y AMADO, POR SER MI INSPIRACIÓN Y FORMAR PARTE DE MI PRESENTE Y MI FUTURO

A MIS HERMANAS

POR CONFIAR EN MI, DARME SU APOYO, FORMANDO PARTE INTEGRAL DE MIS METAS.

LOS AMO

JORGE

## AGRADECIMIENTOS

DRA. YENY RUBIO

Por ser no solo mi compañera, sino mi amiga, confidente, apoyo, gracias por aguantarme estos maravillosos 4 años, que fueron no solo mas fáciles, sino dignos de ser los mejores, gracias a amigas como tu, por cada consejo y cada risa.

DR. GUILLERMO FANGHÄNEL

Por enseñarme que “Nadie me puede obligar a hacer las cosas mal”, y poner el ejemplo, por su apoyo, por su ayuda y su confianza.

DRA. EULALIA VALDES

Por estar cuando necesitaba ayuda, por contestar mi millón de preguntas, por aguantarme, por confiar, por haber sido en estos 2 años un gran apoyo

A TODO EL PERSONAL MÉDICO, ENFERMERÍA Y LABORATORIO DE LA UNIDAD  
DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

A TODOS AQUELLOS QUE ME DIERON APOYO DURANTE LA CARRERA  
CONFIANDO EN QUE ALGÚN DÍA LLEGARÍA ESTE MOMENTO

Marcela, Nacho, Adriana, Veronica

ESPECIALMENTE A CADA PACIENTE A QUIEN SE LE DEBE TODO, Y A QUIEN SE LE  
DARÁ TODO

GRACIAS

## INDICE

RESUMEN.....	2
I) INTRODUCCIÓN Y MARCO TEORICO	
A) CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES.....	4
B) DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	5
1. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	6
2. Procedimientos diagnósticos para la Diabetes mellitus tipo 2.....	14
3. Obesidad y Diabetes tipo 2.....	15
4. Dislipidemias y Diabetes tipo 2.....	31
5. Aspectos genéticos de la Diabetes tipo 2.....	33
II) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	42
III) HIPOTESIS.....	42
IV) OBJETIVO.....	43
V) MATERIAL Y METODO.....	43
VI) METODO ESTADISTICO.....	44
VII) RESULTADOS.....	45
VIII) CONCLUSIONES.....	62

## RESUMEN.

Se ha establecido que en la incidencia, prevalencia, y concordancia de la DM tipo 2, los factores primordiales de riesgo son la obesidad como el mas importante, los antecedentes familiares, la culturización, la modificación del estilo de vida, el género, la edad y el estrato socioeconómico. Siendo las características bioquímicas mas frecuentes la hiperinsulinemia y la disminución de lipoproteínas de alta-densidad. **OBJETIVO:** Establecer el estado metabólico de un grupo de trabajadores del Hospital General de México y correlacionarlos con el antecedente familiar de diabetes. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se seleccionaron los datos proporcionados en interrogatorio y resultados bioquímicos de los Estudios PRIT realizados durante el periodo comprendido de 1993 hasta el de 1997, de los trabajadores no diabéticos. En base a los anteriores de un total de 3801 sujetos se eliminaron 280 que se conocían como DM, quedando un total de 3521 sujetos que se dividieron en 2484 sin familiares de 1er. grado con DM (70.5%) siendo el grupo 0 y 1039 con familiares (29.5%) formando el grupo 1. Se obtuvieron los datos de antropometría de peso, talla Índice de masa corporal, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura cadera, las hemodinámicas como tensión arterial sistólica y diastólica y bioquímicos: glucosa, colesterol, lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Se utiliza para el análisis estadístico prueba de "T" de Students y Chi cuadrada para muestras independientes tomando un valor para  $p \leq 0.05$  como significativo, posteriormente se calculo el intervalo de confianza en 95%. **RESULTADOS:** Se encontraron valores confiables de significancia para prácticamente todos los valores empleados entre los familiares de pacientes diabéticos vs no diabéticos. Se encontró para IMC una  $p < 0.001$ , para cintura  $p = 0.005$ , en cadera  $p = 0.013$ , relación cintura / cadera con  $p = 0.218$ , TAS con  $p < 0.0001$ . TAD con  $p < 0.0001$ , colesterol con  $p < 0.0001$ , glucosa  $p < 0.0001$ , HDL  $p < 0.0001$ , LDL  $p < 0.0001$  y triglicéridos con  $p < 0.0001$ . **CONCLUSIONES:** a) Los resultados demuestran una correlación significativa de alteraciones metabólicas en sujetos aparentemente sanos, en los que se presentan antecedentes familiares de diabetes. b) Aunado a estos resultados, la diferencia por

valores menores de HDL, también concuerda con datos previamente reportados. c) Diferencia significativa en la tensión arterial sistólica y diastólica, así como en los niveles de colesterol, LDL y triglicéridos. d) Diferencia con respecto a circunferencia cintura y circunferencia cadera con respecto a ambos grupos, sin significancia importante en la relación cintura / cadera. e) Con estos resultados se reafirma la necesidad de estudios metabólicos tempranos en población de alto riesgo.

## INTRODUCCIÓN Y MARCO TEORICO

### A) CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES.

Es una patología definida como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas.

En realidad la clasificación de la diabetes mellitus ha representado no solo un problema de carácter nemotécnico, sino también un problema limitante, dado que tomando en cuenta las diversas publicaciones e intentos de clasificación, no se puede encasillar a una patología de índole multifactorial y con tan diversas características fisiopatológicas y clínicas en un listado estricto.

Sin embargo se deberá tomar para fines prácticos, la mas nueva de las clasificaciones, propuesta por el "National Diabetes Data Group" y avalada y publicada por la ADA (Asociación Americana de Diabetes) en 1997 en Diabetes Care (1), tratando de darle el significado diagnóstico de dicha clasificación de manera que sea practico su uso para este trabajo.

En base a la nueva clasificación se sustituye diabetes insulino dependiente por diabetes tipo 1 y Diabetes no insulino dependiente por Diabetes tipo 2.

**I.-Diabetes tipo 1.-** Deficiencia de insulina secundaria a disminución acentuada de las células beta pancreáticas por destrucción autoinmune. Dependiendo del tiempo en que se haga la determinación serica, se encuentran anticuerpos específicos en casi el 80% de los casos y anti-insulina, anti-descarboxilasa de ácido glutámico, anti-citoplasma de célula beta, antifosfatasa de tirocína entre otros, que a su vez correlaciona con las alteraciones genéticas ampliamente estudiadas como la sinominia con HLA específicos con HLADR3 y DR4. Encontrando últimamente en estudio asociación HLADQB1, con alotipos de riesgo 0302 y 0201.

La destrucción de la célula beta tiene que ser rápida afectando predominantemente a niños, y dependiendo del grado de esta destrucción se presentaran las características clínicas.

Por ser una patología autoinmune, se puede asociar a otras patologías inmunes como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, etc.

Se incluyen en este grupo los casos que clínicamente presenten cuadro de cetoacidosis, y los casos en que no se llega a etiología específica (Diabetes tipo I idiopática) y no se incluye en dicho diagnóstico la destrucción de células beta secundaria a enfermedades inflamatorias (pancreatitis) o a las de etiología congénita.

**II.- Diabetes tipo 2.-** Esta se comentará más adelante ya que es en la que está basado el presente trabajo

**III.- Otros tipos específicos** donde encajillan a los que tienen: A) defectos genéticos de la función de la célula beta, B) defectos genéticos en la acción de la insulina, C) Enfermedades del páncreas exocrino, D) Endocrinopatías, E) Inducida por drogas o agentes químicos, F) Infecciones, G) Infecciones raras de autoinmunidad, H) Otros defectos genéticos asociados con diabetes.

**IV.- Diabetes gestacional.-** La cual tiene sus propios parámetros de diagnóstico y etiológicos, que por no ser de interés en este trabajo, se omitirá su comentario

Por ello otros puntos importantes a recordar es que la que se conocía como diabetes secundaria a desnutrición o malnutrición proteica se elimina y la pancreatitis crónica fibrocalculosa entra en el grupo III subgrupo C número 6 (ver tabla).

Surgen términos como **glucosa de ayuno alterada** (mayor o igual a 110 pero menos a 126 mg/dl posterior a un mínimo de 8 horas de ayuno) según el protocolo de estudio diagnóstico y clasificación de la diabetes

## **B) DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Constituye la forma más prevalente de Diabetes que resulta de la presencia de resistencia a la insulina aunada a un defecto en la secreción de la insulina, generalmente sin requerimiento de insulina exógena, y se relaciona con la presencia de obesidad, que como veremos más adelante es más un factor de riesgo condicionante para el desarrollo de Diabetes.

No se asocia a la presencia de cetoacidosis y puede transcurrir asintomático por varios años, relacionándose con factores ambientales y dietéticos que exacerbaban su presentación.

## **Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2**

La Diabetes mellitus tipo 2 es la patología metabólica más frecuente y hasta el momento actual representa un problema su fisiopatología, por lo que trataremos, de dar conceptos claves que sirvan para entender el complicado proceso de su presentación, intentando a la vez correlacionar con lo que forma la base de este trabajo, como lo es la correlación genética y los factores relacionados más frecuentes, como lo es la resistencia a la insulina y la obesidad.

Este tipo de Diabetes por lo general no es de difícil diagnóstico pero suele pasar inadvertida, pudiendo haberse desarrollado desde años antes de dar las primeras manifestaciones, por ello la importancia de conocer y establecer los factores de riesgo que intervienen para la evolución o presentación de la diabetes y en cierto modo conocer y establecer parámetros de prevención, ya que en su presentación inicial pueda ya hacerlo con múltiples complicaciones que pueden ya no ser reversibles.

En general podemos clasificar los defectos encontrados en el paciente diabético según la clasificación de la diabetes establecida por la ADA(1):

- 1) Resistencia a la insulina
- 2) Defectos en la secreción de la insulina.
- 3) Aumento de la gluconeogénesis hepática

Estos factores incluyen la excesiva producción de glucosa por el hígado la secreción inadecuada de insulina, la resistencia periférica a la insulina en hígado, tejido adiposo y músculo

En el estudio de estos pacientes, los niveles de glucosa no correlacionan de manera directa con los niveles de insulina, que en niveles basales se encuentran normales o ligeramente incrementados, pero no lo suficiente para establecer el control metabólico de la hiperglucemia (deficiencia en la acción de la insulina). Por este motivo la relación entre glucosa e insulina reflejan una U invertida, donde a mayor glucosa hay mayor insulina que a su vez ocasiona disminución de la

glucosa, y este concepto es la base para el entendimiento de la presentación de la diabetes, donde el rompimiento del balance entre insulina y glucosa, es el primer factor en el desarrollo de la Diabetes.

Cuando la glucosa se encuentra en valores de ayuno de 80-140mg/dl hay un incremento paulatino de insulina como respuesta par a la hiperglucemia, cuando la glucosa excede 140mgs/dl la secreción de insulina baja súbitamente, reflejando este aumento en la gluconeogénesis hepática de ayuno, probablemente secundario a resistencia a la insulina a nivel hepático (2).

Se ha encontrado (8), que la sensibilidad a la insulina en 43% disminuida en intolerantes a la glucosa, 67% disminuida en diabetes tipo 2, con 36% y 90% disminuida la secreción a la insulina respectivamente. La intolerancia a la glucosa es asociada con 80% de pérdida en la función beta pancreática en pacientes que posteriormente desarrollan diabetes. Lo cual se ha asociado en familiares de primer grado de pacientes diabéticos como incremento en los niveles de insulina y proinsulina

RESISTENCIA A LA INSULINA (RI): Implica un termino, controvertido, discutido y poco entendido, donde la mayor parte de los eventos relacionados se explican en base a patología asociadas (Síndrome polimetabólico), mas que a la resistencia a la insulina por sí sola, relacionándose ampliamente tanto en Diabetes como en la obesidad, en un inicio solo relacionándolo como disminución en la cantidad de receptores, con un defecto receptor y postreceptor, siendo predominante este último (4,14), por lo que primero debemos entender que la captación de glucosa por las células requiere de un sistema especializado de diversos transportadores como los GLUT y de diversos mecanismos donde la insulina juega por si sola un papel preponderante en.

- Captación mediada por insulina en tejidos que responden a esta hormona, mas prevalente en el periodo postprandial, que es cuando encontramos los niveles de insulina mas altos.
- Captación no mediada por insulina pero si por otras hormonas como la hormona de crecimiento.

- Captación de glucosa autoinducida no estimulada por insulina ni otros factores que es el mecanismo preponderante en tejidos no sensibles a la insulina.

Como sabemos, la secreción de la insulina es bifásica, es decir, que consta de la fase aguda o primera fase de liberación dentro de los 10 primeros minutos de la ingestión de alimentos y la fase crónica o segunda fase, donde la primera representa la liberación de la insulina almacenada y la segunda la liberación de la insulina formada de novo.

Se ha sugerido (2) que la primera fase se encuentra perdida y es una de las anomalías detectables en las etapas tempranas del desarrollo de diabetes, siendo un defecto detectable con glucosa entre 115-120mg/dl, mostrándose recuperación de esta pérdida en cuanto se logra el control metabólico (defecto adquirido). También se establece el fenómeno de Glucotoxicidad (5), donde la hiperglucemia, establece por sí sola la continuidad de la hiperglucemia, mediante la habilidad de incrementar la resistencia a la insulina y reducir la secreción de la insulina.

Es por lo tanto importante conocer que según diversos estudios (6), la hiperinsulinemia se encuentra con mas frecuencia en mujeres con distribución androide de grasa, que en aquellas con distribución ginecoide, esto inicialmente comprobado al medir directamente por DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) y por antropometría, dando un poderoso y fuerte significado en correlación de resistencia a la insulina en mujeres normales y con sobrepeso independientemente a otros factores de riesgo para desarrollar DM.

La distribución de grasa corporal parece ser un determinante mas importante que la misma obesidad en la determinación de resistencia a la insulina y posible riesgo para DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Las hipótesis la relación entre dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina no son claras ni esta bien establecido el mecanismo, sin embargo se sugiere el incremento de los lípidos sistémicos con su mayor biodisponibilidad especialmente en el músculo, favorece el acumulo siguiente de triglicéridos en el músculo y el desarrollo de resistencia a la insulina en este nivel.

Estos cambios agudos en la resistencia a la insulina se ha demostrado en respuesta a fluctuaciones en los ácidos grasos séricos. Por lo que el aumento de producción de ácidos grasos y el aumento del almacenamiento de los mismos a nivel celular explica los niveles séricos normales.

Podemos especificar el efecto de la resistencia a la insulina a nivel muscular (7) donde la acción de la insulina se encuentra disminuida independiente a la presencia de obesidad, esta aparentemente relacionado a distribución abdominal de grasa, presente en familiares de pacientes diabéticos, independiente a la presencia de intolerancia a la glucosa, sin embargo en el estado postabsortivo la captación de glucosa en los sujetos diabéticos, se encuentran alteradas por un mecanismo secundario al aumento de masa de glucosa y a un mecanismo de transporte pasivo. Por otro lado es importante recordar que los tejidos responsables de la acción de la insulina en el periodo postprandial y preprandial son diferentes.

Este mecanismo se suma al metabolismo del glucogeno disminuido, con oxidación de glucosa disminuid, por disminución de glucógeno sintetasa (enzima regulada por insulina regulada por una cadena de fosforilaciones que llevan a la activación de fosfatasa de glicógeno sintetasa), aumentando el metabolismo de glucosa a lactato. Este defecto en la formación de glucógeno también se ha encontrado en familiares de primer grado de pacientes diabéticos.

En el estado postabsortivo (ayuno de 12hrs), en la resistencia a la insulina, el Hígado es el tejido mas importante resultando en sobreproducción de glucosa en una taza calculada de 1.8-2.0mg/kg/min, manteniendo la taza neural de utilización de glucosa(1-1.2mg/kg/min), siendo esta formación de glucosa hepática la que es regulada por la insulina en cuando se inicia el consumo de alimento.

En sujetos diabéticos, la producción de glucosa es mayor que en sujetos normales (0.5mg/kg/min por arriba de la taza normal).

El retardo en la liberación de la primera fase de la insulina no parece ser un factor independiente de la patogénesis de la diabetes tipo 2. El retardo en la respuesta mediada por

insulina es acompañada por la hipersecreción en la segunda fase de liberación de insulina, acompañado o exacerbándose por el incremento en la resistencia periférica a la misma (12, 13).

Por otro lado se sabe que el acumulo de ácidos grasos a nivel hepático contribuye a la disminución del numero de receptores para insulina a nivel de membrana celular, aunque los efectos propios de la hiperinsulinemia los comentaremos mas adelante.

Ha quedado claro por diversos estudios, que en las primeras fases del desarrollo de la diabetes existe franca HIPERINSULINEMIA (3), estos conceptos han tenido un predominante papel en los últimos trabajos presentados en la reunión 59 de la ADA en San Diego California en 1999, donde el Dr. Ronald Kahn propone la hipótesis que la célula beta, que es por si misma la célula blanco de la acción de la insulina, mostrando que ratones con delección homocigota del sustrato receptor para insulina-1(IRS-1), desarrolla resistencia a la insulina, pero raramente se desarrolla DM, dada la hiperinsulinemia compensadora, a menos que esta respuesta compensadora sea insuficiente.

Por otro lado la delección de IRS-2, ha mostrado importante desarrollo de diabetes en estos ratones, por disminución importante de las células beta. Por lo que se ha mostrado que los IRS-1 y los IRS-2, tienen diferentes señales en la célula beta. El IRS-1 media las señales necesarias para el óptimo contenido de insulina y la función secretoria, mientras que el IRS-2 muestra las señales necesarias para la mitosis y expansión de la célula de los islotes.

La glucosa por si misma según el Dr. Rhodes en esta misma reunión, actúa en sinergia con los receptores para el factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1), activando diversos caminos mitogenicos en la célula beta, es decir que va a ser la glucosa una plataforma por las cuales otros factores de crecimiento pueden promover la expansión de la célula beta.

Algunos otros sustratos energéticos como el piruvato y el glutamato hacen lo mismo, pero interesantemente los ácidos grasos libres, inhiben el proceso de la mitogénesis inducida por la glucosa en la célula beta, Los lípidos intramiocelulares contribuyen a la resistencia a la insulina, y según lo comentado por Jacob este acumulo de lípidos intramiocelulares se encuentra en los

familiares de pacientes diabéticos, respecto a los no diabéticos como una anomalía temprana en la patogénesis de la resistencia a la insulina.

Estos puntos establecen las bases moleculares en la elevación de los ácidos grasos libres bloquean la respuesta secretoria de insulina y promueve el deterioro del control glucémico en humanos y animales.

Los puntos tratados con respecto a la resistencia a la insulina en esta 59 reunión de la ADA se pueden resumir en:

- 1) Los defectos en el crecimiento y/o función de la célula beta son centrales en la patogénesis de la diabetes.
- 2) Las señales intracelulares que median el crecimiento y función de la célula beta incluyen aquellos que median la insulina y señales de factor de crecimiento en otros tejidos.
- 3) La célula beta por si misma puede ser un Locus en la resistencia a la insulina durante el desarrollo de diabetes.
- 4) Los ácidos grasos pueden inhibir las señales específicas que inhiben la mitogénesis de la célula beta estimulada por glucosa.

Por lo tanto, en la diabetes tipo 2, bioquímicamente la actividad del receptor de la insulina se encuentra disminuido, comprobado por diversos estudio que la pérdida de peso reduce la glucosa en ayuno, en asociación con la normalización de la cinética del receptor.

Mecanismos potenciales celulares de la glucotoxicidad en su intervención en esta alteración del receptor, incluye activación e incremento de la proteína cinasa C, mediante la vía de las hexosaminas (8).

La mayor anomalía en la DM tipo 2 es la disminución de la translocación del transportador de glucosa GLUT-4, insulino-sensible de la membrana celular. Para este punto se han propuesto diversos daños de la acción de la insulina como el factor metabólico y el mitogénico, encontrándose que la vía del fosfatidil-inositol se encuentra involucrado en ambas vías y las

anormalidades en la regulación de la proteína G (componente de la fosfatidil-inocitol -3), es el más importante en las alteraciones del transportador de glucosa.

Por otro lado estudios previos han mostrado que la concentración de moléculas semejantes a proinsulina se encuentra proporcionalmente incrementada en sujetos con DM tipo 2, y actualmente se ha mostrado que sirven como factores provisionales del deterioro del metabolismo de la glucosa (9), calculada a los 4.5 años en un 30%.

En otros estudios menos probados establecen mutaciones a nivel de variaciones en met-val en la porción Shc del receptor de Tirocina (15). Siendo Shc un adaptador proteico como una llave que promociona el crecimiento y expresión genética posterior a la fosforilación de Tirocin cinasa mostrando que esta alteración puede ser un factor genético para el desarrollo posterior de Diabetes tipo 2.

Ya se sabe por tanto que hay factores genéticos y adquiridos para el desarrollo de resistencia a la insulina en los estudios realizados en Indios Pima y México-americanos como lo son el NHANES III (10), donde los factores de riesgo asociados a componente genético incluyen dietas hipercalóricas e hipergrasas, sedentarismo y obesidad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) The expert Committee on diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care Jan 99;22(supp 1);s5-s19.
- 2) Ralph A. DeFronzo. MD, Riccardo C. Bocadonna MD, Eleuterio Ferrannini MD. Pathogenesis of NIDDM. Diabetes Care March 92; 15(3): 318-368.
- 3) DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Reviews 97;5:177-269
- 4) Jerrold M. Insulin Resistance and Insulin Action. Diabetes 81;30:148-161

- 5) Robert R. Henry. Glucose Control and Insulin Resistanse in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann. Intern Med* 96;124(1pt2):97-103.
- 6) David G. Carrey, Arthur B. Jenkins, Lesley V. Campbell et ail. Abdominal Fat and Insulin Resistancce in normal and Overweith Women. *Diabetes* 96;45:633-638.
- 7) Gerard M. Reaven. Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease. *Physiol.Rev*95;75:473-86.
- 8) Zachary T. Bloomgarden. Insulin Resistance, exercise and obesity (American Diabetes Association Annual Meeting 1998). *Diabetes Care* 99;22(3):517-522
- 9) Nicholas J. Wareham MB, Chistopher D. Byrne MB, Rhys Williams MB.PHD. Fasting Proinsulin Concentrations Predict the development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* Feb 1999;22(2):262-270
- 10) Maureen I.Harris PHD, Katherine M. Flegal PHD, Catherine C Cowie PHD, et all. Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucosa, and Impaired Glucosa Tolerance in U.S. Adults (The Third National Healt and Nutrition Examination Survey 1988-1994). *Diabetes care* 1998;21(4):518-524.
- 11) Jacob S; machann J; Rett K, et al. Association of Increased intramioepitelial lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjets. *Diabetes* 1999;48(59):1113-9.
- 12) Mahler RJ, Adler ML Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Clin Endocrinol metab* 1999;84:1165-1171
- 13) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:318-368.
- 14) Granner D K, O'Brien RM.Molecular Physiology and genetics of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:369-394.
- 15) American Diabetes Association's 59<sup>th</sup> scientific seccion June 1999. Fuente Internet medscape ([www.medscape.com](http://www.medscape.com))

## Procedimientos diagnósticos para la Diabetes mellitus tipo 2

De acuerdo a la clasificación de la ADA, los valores normales de glucosa son los que tienen valores de ayuno  $<110\text{mg/dl}$  y postprandial o postcarga a las 2hrs de  $<140\text{mg/dl}$  o  $7.8\text{mmol/l}$ , y los de diagnóstico para diabetes son:

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso) con una concentración de glucosa plasmática casual  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $11.1\text{mmol/l}$ ), definiendo casual como en cualquier momento del día con o sin relación con el último alimento.
2. Glucosa plasmática de ayuno  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7.0\text{mmol/l}$ ) (ayuno representa mínimo 8 horas).
3. Glucosa postprandial de 2 horas  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $11.1\text{mmol/l}$ ), durante una carga oral de glucosa usando 75 gramos de glucosa disuelta en agua.

Se reconocen como grupos intermedios cuando se encuentran:

- Niveles  $\geq 110\text{mg/dl}$  ( $6.1\text{mmol/l}$ ) pero  $<126\text{mg/dl}$  ( $7.0\text{mmol/l}$ )= Intolerancia a la glucosa de ayuno.
- $\geq 126$ = Diagnóstico provisional de diabetes
- En poscarga de 2hrs  $\geq 140\text{mg/dl}$  pero  $<200\text{mg/dl}$ = Intolerancia a la glucosa.
- En poscarga  $>200\text{mg/dl}$  se hace diagnóstico provisional de diabetes.

Los criterios para realizar pruebas en sujetos asintomático no diagnosticados incluyen:

1. Todo individuo de 45 años y si es normal repetir cada 3 años.
2. Gente joven que presente.
  - a) Obesidad ( $\geq 200\%$  de peso ideal, o  $\text{IMC} \geq 27\text{kg/M}^2$ )
  - b) Familiar en primer grado con diabetes.
  - c) Miembro de un grupo étnico de alto riesgo.
  - d) Producto gestacional de mas de 3.8kg al nacimiento.

- e) Hipertensión( $\geq 140/90$ )
- f) Valores de HDL  $\geq 35$ mg/dl (0.9mmol/l) y/o triglicéridos  $\geq 250$ mg/dl (2.82mmol/l).
- g) O resultados previos con intolerancia de glucosa de ayuno o intolerancia a la glucosa.

Parámetros relacionados a diabetes gestacional.

- Curva de tolerancia con 100grs y glucosa plasmática en mg/dl.
  - o BASAL 105
  - o 1 HORA 190
  - o 2 HORAS 165
  - o 3 HORAS 145

Es importante en el momento que se realizan las pruebas diagnósticas para la clasificación de la diabetes, tomar en cuenta el resto de los factores de riesgo presentes para su desarrollo, valorando la ingesta de medicamentos hiperglucemiantes, procesos infecciosos, alteraciones metabólicas, procesos de estrés filológicos, o emocionales.

## BIBLIOGRAFIA.

1. American Diabetes Association. Diabetes care 99: 22(suplement 1);s20-s23.

## Obesidad y Diabetes tipo 2

Como ya se ha comentado anteriormente, la Obesidad representa por si misma uno de los principales factores de riesgo desencadenantes de la resistencia a la insulina y por lo tanto de la evolución a Diabetes Mellitus, pero también la presencia de diabetes en sujetos no obesos, refleja mayor agregación genética y ambiental para su evolución.

Entre los estudios encaminados a establecer esta relación de obesidad y diabetes June M. Chan, Sugiere que la circunferencia de cintura es un buen indicador para la adiposidad abdominal

como riesgo para diabetes, aun mejor que el rango cintura/cadera., estos factores aunados al inicio temprano de la obesidad.

Para ello se ha estimado que 50%-80% de sujetos en el mundo con diabetes son obesos, estimando que por cada kilogramo que se incrementa el peso, el riesgo para diabetes incrementa 4.5%.

Este factor de obesidad en resistencia a la insulina se relaciono inicialmente a la disminución del numero de receptores, lo que es reversible con la disminución de peso. El incremento del riesgo se asocio con índice de masa corporal  $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$  que en ese momento se considero como obesidad.

Aun cuando los niveles de glucosa por lo general son normales en sujetos obesos o no obesos, la presencia del hiperinsulinismo es mas frecuente en los obesos, por "downregulation" de los receptores de insulina, mostrando a la vez que el incremento en los valores de ácidos grasos noesterificados resultan en una disminución en la liberación de insulina por la recaptura de glucosa y disminuye la sensibilidad hepática a la insulina(2).

Para los fines de este trabajo, la relación familiar como un importante determinante genético, marca que las alteraciones genéticas para diabetes y obesidad se encuentran por separado, dando un factor importante de riesgo (3). Ya que la obesidad por si misma puede tener condicionante familiar y es posible que la genética o el medio ambiente junto con esta agregación familiar, sean las responsables del aumento de la incidencia de obesidad.

Con esto queda claro que la obesidad es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de Diabetes mellitus (4), e intervienen sin embargo múltiples alteraciones o mutaciones genéticas que correlacionan ambas patología. La proporción de familiares según lo reportado por Hanson,  $\geq$  a los 20 años de edad con familiares diabéticos es de 87% para hermanos y 91% para padres independientemente al grado de obesidad.

En este rubro hay diversos trabajos celulares, genéticos y moleculares que tratan de explicar esta interrelación de obesidad y diabetes de los cuales analizaremos algunos, iniciando por un análisis de la obesidad.

La obesidad es una alteración crónica caracterizada por el exceso de la grasa corporal y según la OMS EN 1997, tomando en cuenta el índice de masa corporal podemos clasificarla como:

BAJO PESO	$<18.5\text{kg/m}^2$
Peso normal	$18.5\text{kg/m}^2 - 24.9\text{kg/m}^2$
Sobrepeso	$25-29.9\text{kg/m}^2$
OBESIDAD	
CLASE I	$30-34.9\text{KG/M}^2$
CLASE II	$35-39.9\text{KG/M}^2$
CLASE III	$\geq 40\text{KG/M}^2$

Se encuentra dada por la pérdida del balance energético, que es un parámetro modificable sobre la base de los que se consideran factores de riesgo, como edad, sexo, raza, posición socio-económica, región geográfica, inicio de edad de la obesidad, hábitos alimenticios, actividad física, características metabólicas, tabaquismo, embarazo, factores psicológicos, factores hereditarios.

Recordando que la obesidad obedece a un exceso en el aporte energético, por lo que las modificaciones de estos parámetros no son precisas. Por lo que en un inicio trataremos de definir el METABOLISMO como la transformación de materia, producción y utilización de energía a cargo de células vivas mediante:

- Liberación de energía.
- Conservación de energía.
- Utilización de energía

Este metabolismo se realiza en todas las reacciones químicas en todas las células del cuerpo teniendo como finalidad la liberación de energía por medio de reacciones bioquímicas mediante las cuales substratos (aa, glucosa, AC), sufren oxidación a dióxido de carbono y agua con liberación de energía libre (Glucólisis, oxidación de piruvato, oxidación de AG, reacciones oxidativas terminales del ciclo tricarboxílico de Krebs).

La Conservación de energía se refiere a la producción de ATP a partir de la energía liberada por el proceso de transporte de electrones en la fosforilación oxidativa.

La glucosa es la molécula clave en el metabolismo energético, la energía que se libera por oxidación completa es grande mediante la ecuación



Por lo tanto glucosa puede formar hasta 35 moléculas de ATP por molécula de glucosa oxidada. Existen 2 etapas en el catabolismo de la glucosa para formar energía: a) Glucólisis: En forma soluble en el citoplasma y conduce a la formación de piruvato, b) Ácido ticarboxílico (ATC), dentro de la mitocondria conduce a la oxidación final de átomos de carbono para producir dióxido de carbono.

La INTENSIDAD DEL METABÓLISMO se expresa normalmente en términos de intensidad de liberación de calor durante las reacciones químicas por lo que se ha calculado que el 35% de la energía de los alimentos se convierte en calor en lugar de ATP, y después las conversiones y uso de ATP también se manifiestan por calor. Por lo que se ha calculado el GASTO DE ENERGIA PARA UN VARON DE 75KG ( TABLA 1), solo como un ejemplo del calculo del balance energético normal.

Definida la Obesidad desde Hipócrates y su relación con la muerte súbita, ya se ha comentado ampliamente su relación con la presencia de resistencia a la insulina y por lo tanto del desarrollo de la Diabetes.

A su vez esta resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia determinan la presencia de dislipidemia, anomalidades en la coagulación, microalbuminuria, hiperuricemia,

obesidad central, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y aumento del riesgo cardiovascular.

Buscar la relación de obesidad y diabetes genéticamente ha implicado múltiples y diversos estudios habiendo identificado previamente que el obeso en la mayor parte de los casos lo es por agregación genética, lo que aumenta la prevalencia de la obesidad (5).

Por lo tanto se concluye que el riesgo de desarrollo de obesidad igual que el de diabetes es de dos a tres veces mas alto en un individuo con historia familiar de obesidad. En esta relación obesidad/diabetes, se ha comentado que la grasa visceral abdominal (GVA), es el fenotipo de obesidad relacionado con la resistencia a la insulina, diabetes mellitus y aterosclerosis. Influencias genéticas significantes tanto en GAV como en los niveles de insulina han sido reportados por diversos autores (14).

Las alteraciones genéticas relacionadas con obesidad, se han corroborado por la existencia de los síndromes genéticos asociados a la obesidad, como lo son.

a) Prader-Willi, b) Bardet, c) Laurence-Moon-Bield, d) Biemond-II, e) Alstron, f) Schinzel, g) Stein-Leventhal, h) Cohen, i) Obesidad con talla baja, j) Osteodistrofia de Albright, k) Borjerson, l) Aplasia de células germinales, m) Distrofia de Simpson, n) Retraso mental con ginecomastia y obesidad.

Por otro lado se han planteado los genes candidatos para producir la obesidad como lo son:

- 1) Beta 3 adrenoceptor: Asociado a insulino-resistencia y aumento de peso.
- 2) Apolipoproteína-D: Asociado a obesidad, hiperinsulinemia, Diabetes tipo 2.
- 3) Apolipoproteína-B: Asociado a grasa visceral e índice de masa corporal
- 4) Receptor D2: Asociado a Obesidad.
- 5) Gen OB: Ligado a obesidad extrema.

Actualmente se cree que la obesidad de la población general se hereda en un 25-40%, con un rasgo poligenico

La diabetes mellitus y la obesidad se han caracterizado entonces por la disminución en el estímulo para la recaptura de glucosa en el músculo dependiente de insulina, sugiriendo diferentes mecanismos implicados, como la asociación con el factor de necrosis tumoral (FNT alfa) (6,7,8) que es una citoquina producida por monocitos y macrófagos

Se ha implicado esta asociación del FNT-alfa en la resistencia a la insulina, es asociación primaria con grasa visceral, subcutánea y total medidas por tomografía computada y la resistencia a la insulina evaluada por infusión de glucosa por clamp normo e hiperglucémico. Su papel en la resistencia a la insulina se atribuye a que favorece la disminución del sustrato del receptor a la insulina (IRS-1) y de GLUT-4, disminuyendo la captación de glucosa mediada por insulina en tejido muscular estriado voluntario, mientras que en el tejido adiposo suprime la expresión del transportador de glucosa dependiente de insulina GLUT-4, con inhibición del receptor para insulina tirocina-quinasa con disminución de la acción de la lipasa lipoproteica, con aumento de la lipogénesis hepática lo que explica el aumento de la VLDL y triglicéridos.

**TABLA I**

■ Sueño	65 Calorías/hr (c/h)
■ Despierto tumbado	77
■ Sentado en reposo	100
■ De pie relajado	105
■ Vestirse	118
■ Trabajo de costura	135
■ Escribir a maquina	140
■ Ejercicio Suave	170
■ Caminando 4k/hr	200
■ Trabajo de carpintería	240
■ Ejercicio activo	290
■ Ejercicio intenso	450
■ Serrando madera	480
■ Nadando	500
■ Corriendo 8km/hr	570
■ Ejercicio muy intenso	600
■ Caminando muy rápido	650
■ Subiendo escaleras	1100

- Masculino de 70Kg en cama todo el día gasta 1650cal de energía.
- Ingerir y digerir alimento aumenta la cantidad en 200 o mas.
- Por lo tanto requiere ingesta dietética diaria de 1850cal.
- Si se sienta en una silla alcanza 2000-2500 calorías (requerimiento diario calculado)
- En general con la actividad física un trabajador en 24 horas puede lograr un gasto calórico energético de 6000-7000 calorías (3.5 veces metabolismo basal).
- Posterior a la comida el metabolismo aumenta por reacciones químicas asociadas a la digestión, absorción y almacenamiento de los alimentos sin embargo.
- En una comida que tenga nitratos de carbono o grasas aumenta solo el 4%, pero en una rica en proteínas hasta un 30% del basal iniciando a la hora hasta las 3-12hrs (acción específica de proteínas).
- Edad: El metabolismo de un niño en relación a su tamaño es 2 veces el de una persona mayor, por una alta tasa de reacciones celulares y crecimiento del cuerpo.
- Hormona tiroidea: Aumenta el metabolismo de un 50-100% o lo reduce por falta a 40-60% del basal
- Estimulación simpática: Estimulación del SN simpático con liberación de NA y A aumenta el metabolismo por efecto directo en células musculares y hepáticas provocando glucogenolisis y aumentando la actividad celular
- Fiebre: Aumenta el metabolismo por reacciones químicas al 120% por cada 10°C.
- Hormona sexual masculina: Aumenta metabolismo basal 10-15% y la femenina en menor cantidad.
- Hormona del crecimiento: Aumenta el metabolismo basal de un 15-20% por estimulación directa del metabolismo celular.
- Clima: En climas tropicales es 10-20% mas bajo que en la Antártida en parte por adaptación de la glándula tiroides.
- Sueño: Se reduce el MB 10-15% por reducción del tono de musculatura esquelética y menor actividad del sistema nervioso simpático.
- Malnutrición: Reduce MB 20-30%

Se ha encontrado que los niveles de FNT-alfa se están incrementados en los pacientes con DM tipo 2, relacionado con incremento en grasa visceral en sujetos obesos o no obesos (independiente a la grasa corporal total). Investigadores previos han sugerido que la sobre-expresión del FNT-alfa en tejido adiposo, inhibe el transporte de glucosa a nivel autocrino y paracrino.

La elevación de los niveles séricos del FNT-alfa, disminuye después del tratamiento en sujetos obesos con DM tipo 2 pero no en los no obesos

La alteración mutagénica se ha dado en el brazo largo del cromosoma 55 (p55), (receptor-1 del FNT) o bien TNFR-1, y el p75 (TNF-2), mostrando que en los ratones ob/ob hay ausencia del p55 con una disminución importante de la sensibilidad a la insulina, mientras que p75 no afecta de la misma manera. Concluyendo que la activación del p55 se encuentra incrementado en estos sujetos.

La Leptina por otro lado (9,10,11,12,13), descubierta en 1994 por clonación del tejido adiposo del ratón ob/ob que tiene la inhabilidad de producir leptina, representa una de las más controversiales hormonas en el metabolismo del paciente obeso.

Sus acciones incluyen:

- Homeostasis de la energía.
- Angiogenesis y proliferación celular.
- Función inmune.
- Reproducción.
- Secreción y acción de la insulina.

La leptina es una hormona producida por las células adiposas e interviene en la inducción de la saciedad, en una situación de liberación temporal posterior a la alimentación.

Es un análogo del gen ob responsable de la obesidad y la diabetes tipo 2 en ratones ob/ob

Según lo reportado en la reunión 59th de la ADA se refiere que

1. La leptina regula la función de los canales K-ATP sensibles de la célula beta, inhibiendo la secreción de la insulina desde la célula beta con estimulación de la cinasa fosfoinositidina

que es el mediador de la estimulación de los canales K-ATP sensibles es decir que ocasiona una hiperestimulación de la célula beta (camino contrario a las sulfonilureas que bloquean estos canales).

2. La leptina regula la actividad de fosfodiesterasa 3B en la célula beta, causando una disminución en la secreción de la insulina, disminuyendo los niveles de AMP. Es una acción semejante a la realizada por la propia insulina disminuyendo los niveles de AMPc.
3. La leptina regula el metabolismo de glucosa hepática, a la administración de leptina por 8 días en el 3er ventrículo se encontró que a) Se incrementa la disponibilidad de glucosa así como la sensibilidad a la insulina, b) Disminuye la salida de glucosa hepática, c) no hay cambios en la masa grasa total, d) Estos cambios ocurren independiente a cambios en el peso, e) Aumenta la gluconeogénesis, f) Disminuye glucogenólisis, g) Disminuye la síntesis de ácidos grasos libres, h) Incrementa el gasto energético.
4. La leptina incrementa la toma de energía, Debido a semejanzas con la insulina ya que ambas incrementan niveles en respuesta a la obesidad, ambas son dependientes del alimento, Ambas entran al núcleo arcuato del hipotálamo y tienen influencia en dos neurotransmisores como el Neuropeptido Y (NY) y la proopiomelanocortina (POMC)( El NY incrementa el apetito y la POMC lo disminuye).
5. La leptina también disminuye los niveles de proinsulina, por disminución del RNA mensajero por inhibición de la hormona insulínica peptídica semejante al glucagon (GLP-1) encargada de aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa.

Por lo que podemos resumir la acción de la leptina en:

1. Disminución de la secreción de la insulina por la célula beta.
2. Mantiene el peso corporal, incrementando la sensibilidad a la insulina, disminuyendo triglicéridos, incrementando el gasto energético.
3. Actúa en el hipotálamo disminuyendo la ingesta de alimento.

4. Por lo que la desensibilización de la célula beta a la leptina es una de las causas de Hiperinsulinemia en los obesos. Que a su vez incrementa la adipogenesis y resistencia a la insulina.

Los recientes avances en la biología molecular han permitido establecer los genes candidatos en la población Mexico-Americanos (6). Se encontraron las siguientes correlaciones: NPY y obesidad ( $p=0.042$ ), NPY y obesidad ( $p=0.031$ ), NPY y circunferencia cadera ( $p= 0.012$ ), NPY y Circunferencia abdominal ( $p=0.020$ ), NPY y Tensión arterial diastólica ( $p= 0.005$ ), Leptina y relación cintura/cadera ( $p=0.010$ ), leptina y colesterol total ( $p=0.026$ ).

Estas alteraciones las podemos encontrar en los familiares en primer grado de los pacientes con hiperglucemia y Diabetes, habiéndose reportado que en general los familiares son mas obesos, hiperinsulinemicos y con menor HDLc que la población general (16)

Esta diversas y complicadas divergencias genéticas han planteado a la vez que intentan dilucidar la etiología genética de ambas patologías (Obesidad y Diabetes), también implican mecanismos complejos como los comentados por Hirayama (17) en Ratones TSOD, capaces de desarrollar diabetes, obesidad con marcada hiperinsulinemia e hipertrofia de células beta identificando al gen responsable en el cromosoma 11.

Por su parte Pendergrass (18), atribuye la resistencia a la insulina a alteraciones en la fosforilación de glucosa por la glucosa 6 fosfato, catalizada en el músculo por hexoquinasa II (HKII), cuyo RNAm es incrementado por la insulina en individuos no diabéticos delgados, reportando que sujetos obesos tienen HKII disminuida así como en sujetos diabéticos.

Como se comento previamente las alteraciones en los ácidos grasos afectan de manera importante la función de la célula beta (19). En un estudio realizado por Shimabukuru en ratas diabéticas Zuker (ZDE), mostrando disminución paulatina de la célula beta cuando se relaciona con altos niveles de ácidos grasos en ratas prediabéticas y diabéticas con incremento del oxido nítrico.

Otras alteraciones como disminución de proteína adiposa específica, adiponectina en obesidad comparada con sujetos sanos (20). Otras alteraciones a nivel de convertasa de prohormona

2 (PC2), convertasa de prohormona 3 (PC3) y carbopeptidasa 3 (CPE) encargadas de la conversión de proinsulina a insulina y péptido C, demostrado por elevación de prohormona o del rango molar de proinsulina/insulina, encontrando mutación en el CPE en ratones fat/fat (21).

Kingel (22) establece al receptor activador de proliferación peroxisomas gamma (PPARgamma), es un receptor nuclear que regula la diferenciación del adiposito y posiblemente el metabolismo de lípidos y la sensibilidad a la insulina, involucrado con el desarrollo de diabetes, obesidad y dislipoproteinemia, encontrando una mutación en C→G en el codon12 resultando en sustitución de prolina con alanina (Pro12Ala). La frecuencia de los alelos PPARgamma2 12Ala fue similar entre pacientes con cualquier tipo de diabetes comparable con sujetos sanos. Por lo que se puede usar como un factor predictor de la enfermedad.

Los receptores adrenergicos (23,24), descritos por Kentaro Yamada, quien propone la identificación de dos loci polimorficos en la region superior del gen beta2, una sustitución en T→C en el codon 47 y T→C en el 20, ambos tanto el 47 como el 20 asociados a sujetos con obesidad, hipertrigliceridemia y diabetes. Por su parte Ishiyama-Shigemoto refiere que es un polimorfismo amino-terminal del gen del receptor adrenergico beta2 el que se encuentra envuelto en la patogénesis molecular de la obesidad, hipertrigliceridemia, y en unión o como consecuencia de estas alteraciones el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

El receptor adrenergico tipo 3 expresado en el tejido adiposo pardo de los mamiferos inferiores, interviene en los efectos lipolíticos y termogénicos de las catecolaminas así como en la inervación simpática. Este receptor se expresa primordialmente en la grasa visceral humana donde median la lipólisis y el gasto energético.

Este aumento de la lipólisis de la grasa visceral libera directamente al hígado ácidos grasos no esterificados (NEFA), que inhibe los efectos de la insulina sobre el metabolismo hepático de la glucosa ocasionando hiperinsulinemia, reduciendo la captación de glucosa en el músculo estriado.

Por lo tanto las mutaciones en el receptor beta-3, reducen el gasto energético. Las mutaciones mas frecuentes son en sustitución TGG→CGG (Trp-Arg), en el residuo 64.

Se ha encontrado que el tejido adiposo visceral tiene mayor actividad metabólica que el periférico, con gran recambio de triglicéridos y liberación de NEFA, esto es secundario a su generosa vascularización, la inervación simpática densa y el gran número de receptores beta-3: los NEFA también inhiben la extracción hepática de insulina agravando la hiperinsulinemia.

Entre los estudios genéticos más interesantes resaltan los encaminados a las proteínas desacopladoras (25,26,27,28,29,30,31), las cuales son transportadoras de la membrana mitocondrial envueltas en la disipación del gradiente electroquímico de protones con liberación de energía y calor, cuyos mayores reguladores son sistema nervioso simpático (vía norepinefrina y AMPc), hormona tiroidea, ligandos PPAR gamma, dividiéndose en 3: UCP1 expresado únicamente en grasa café, UCP2 que es expresada más general (widely) y UCP3 en músculo esquelético. UCP2 59% homólogo a UCP1, y UCP3 en 73% a UCP2, UCP2 y 3 expresados en el cromosoma 11, UCP2 importante en el metabolismo basal y su polimorfismo en el punto de mutación del exon 4 y 8, disminuye su acción. Por lo tanto disminución de la termogénesis y con esto coopera al desarrollo de obesidad.

La expresión genética de UCP3 correlaciona negativamente con IMC y positivamente con gasto energético en reposo, UCP2 aumenta hasta un 58% con la pérdida activa de peso, mientras que relacionado con la UCP1 se encuentran los retinoides (derivados de vitamina A), jugando un papel importante en la proliferación celular predominantemente en la grasa café.

Otra alteración genética recientemente documentada es la afección a nivel de genes de receptores para melanocortina-4 (MCR-4)(32, 33, 34), implicada en la regulación del peso con una forma dominante en la obesidad. Es una proteína G acopladora de 7 receptores transmembrana con alta expresión en el hipotálamo reportándose que una delección en 4-bp en el codón 211 resulta en una proteína truncada en el 5to dominio transmembrana del receptor, lo que se ha asociado a hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, y de la línea del crecimiento, teniendo aparentemente un papel en la regulación de la saciedad, sin embargo su mutación no es muy frecuente, siendo las

mas comunes las encontradas en Thr112Met y la Ile137Thr este último encontrado en obesos extremos.

Sin embargo y pese a todos estos estudios y otros no comentados por su complejidad, se hace notar que la mayoría son hipótesis, pero que encaminan a futuro tratamientos o prevención del desarrollo de obesidad, que como ya vimos a nivel genético refleja mucha semejanza con el factor inicial de la diabetes como es la hiperinsulinemia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) June M Chan, Eric B Rimm, Graham A, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factor for clinical diabetes in men. *Diabetes care* 94;17(9):962.
- 2) Mark Walker. Obesity, insulin resistance, and Its Link to Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus. *Metabolism* 95;44(9):18-20.
- 3) Robert L. Hanson, David J. petit, peter H. Bennet. Familiar Relationship Between Obesity and NIDDM. *Diabetes* 95:44;418-422.
- 4) Kaori Ishida, Akira Mizuno, Takashi Murakami. Obesity is necessary but not sufficient for the development of diabetes mellitus. *Metabolism* 96;45(10):1288-1295.
- 5) Rish N. Linkage strategies for genetically complex traits . Multilocus models. *Am J. Hum Genet* 90;46:222-8.
- 6) Akira Katzaky, Yashuro Sumida, Shuichi Marashima. Serum levels of Tumor Necrosis Factor-alpha Are Increased in Obese Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 98;83:859-862.
- 7) Uysal KT; Wiesbrock SM; Hotamisligil SG. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptor in TNF-alpha mediated insulin resistance in genetic obesity.
- 8) Bernard Zinman, Anthony J G Hanley, Stewart B. Harris. Circulation Tumor Necrosis Factor-alpha Concentration in a Native Canadian Population with High of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*;99;84:272-278.

- 9) M. James Lanhard MD. Leptin Regulations of Fuel Metabolism. American Diabetes Association's 59<sup>th</sup> Scientific Sessions (day 1-June 19 1999)
- 10) Morton NM, Amilsson V, de Groot P, Pallett AL, Cawthorne MA. Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *Journal of Molecular Endocrinology* Apr99;22(2):173-84.
- 11) Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr Suppl* Feb 99;88(428):517-7.
- 12) Jochen Seufert, Timothy J. Kieffer, Colin A. Leech, et al. Leptin Suppression of Insulin secretion and Gene Expression in Human Pancreatic Islets: Implications for the Development of Adipogenic Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 99;84:670-76.
- 13) Igel M, Taylor BA, Phillips SJ, et al. Hyperleptinemia and leptin receptor variant Asp600Asn in the obese, hyperinsulinemic KK mouse strain. *J. Mol Endocrinol-Dec* 1998;21(3):337-45.
- 14) Yuling Hong, Treva Rice, Jacques Gagnon, et al. Familial Clustering of Insulin and Abdominal Visceral Fat: The HERITAGE Family Study
- 15) Bray MS, Boerwinkle E, Hanis CL. Linkage analysis of Candidate obesity genes among the Mexican-American population of Starr Country, Texas. *Genet Epidemiol* 99; 16(4):397-411.
- 16) Shaw JT, Purdie DM, Neil HA. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* Jan 1999;42(1):24-7.
- 17) Hirayama I, Yi Z, Izui S, et al. Genetic analysis of obese diabetes in the TSOD mouse. *Diabetes* May 99; 48(5):1183-91.
- 18) Pendergrass M, Koval J, Vogt C, et al. Insulin-Induced Hexokinase II expression is reduced in obesity and NIDDM. *Diabetes* 1998;47(3):387-94.

- 19) Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* Mar 1998;95(3):2498-502.
- 20) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Commun* 1999;257(1):79-83.
- 21) Utsunomiya N, Ohagi S, Sanke T, et al. Organization of the human carboxipeptidase E gene and molecular scanning for mutations in Japanese subjects with NIDDM or obesity. *Diabetologia* 1998;41(6):701-5.
- 22) Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM. Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator receptor gamma and diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254(2):450-3.
- 23) Kentaro Y, Satomi I, Fumi I, et al. Polymorphism in the 5'-leader cistron of the beta2-adrenergic receptor gene associated with obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 99; 84(5):1754-1757.
- 24) Ishiyama-Shigemoto, Yamada K, Yuan X, et al. Association of Polimorphism in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42(1):98-101.
- 25) Lentes KU, Tu N, Chen H, et al. Genomic Organization and mutational analysis of the human UCP2 gene, a prime candidate gene for human obesity. *J Recept Signal Transduct Res* 99;19(1-4):229-44
- 26) Tu N, Chen H, Winnikes U, et al. Structural organization and mutational analysis of the human uncoupling protein-2 (hUCP2) gene. *Life sci* 99;64(3):P141-50.
- 27) Schrauwen P, Walder K, Ravussin E. Human Uncoupling Proteins and obesity. *Obes Res* 99;7(1):97-105.
- 28) Gong DW, He Y, Reitman ML. Genomic Organization and regulation by dietary fat of the uncoupling protein 3 and 2 genes. *Biochem Biophys Res Commun* 99;256(1):27-32.

- 29) Vidal-Puig A, Rosenbaum M, Considine RC, et al. Effects of obesity and stable weight reduction on UCP2 and UCP3 gene expression in human. *Obes Res* 99;7(2):133-40.
- 30) Bao S, Kennedy A, Wojciechowski B, et al. Expression of mRNAs encoding uncoupling proteins in human skeletal muscle: effects of obesity and diabetes. *Diabetes* 98; 47(12):1935-40.
- 31) Villarroya F, Giralt M, Iglesias R. Retinoids and adipose tissue: metabolism, cell differentiation and gene expression. *Int J Obes Relat metab Disord* 99;23(1):1-6.
- 32) A Hinney, A Schidt, K Nottebom, et al. Several mutation in the melanocortin 4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 99;84(4):1483-86.
- 33) Gu W, Tu Z, Kley PW, et al. Identification and functional analysis of novel human melanocortin-4 receptor variants. *Diabetes* 99;48(3):635-9.
- 34) Ohman M, Oksanen L, Kainulainen K, et al. Testins of human homologs of murine obesity genes as candidate regions in Finnish obese pairs. *Eur J Hum Genet* 99;7(2):117-24.

## Dislipidemias y Diabetes tipo 2

Dentro de las alteraciones que se encuentran en los sujetos con familiares diabéticos están hiperinsulinemia y disminución en los niveles de HDL-C.

Por este motivo es importante valorar de manera inicial cuáles son las alteraciones lipídicas más frecuentes en el paciente diabético, en particular del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

Dentro de este análisis fisiopatológico y etiológico de las dislipidemias en Diabetes comentaremos lo que se concluyó en la última reunión de la ADA con el propósito de valorar la terapéutica de dichas alteraciones.

En particular los casos de diabetes con pobre control metabólico, se comenta que al igual que la obesidad y la diabetes, la propia dislipidemia que se presenta en los pacientes tiene cierto grado de agregación genética, que se exagera o agrava con la presencia o desarrollo paulatino de la hiperinsulinemia.

En particular la HIPERTRIGLICERIDEMIA, es la que encabeza este desorden metabólico en el diabético tipo 1 por incremento en los niveles de quilomicrones y de VLDL, secundarios a la deficiencia de insulina, por disminución de lipoprotein-lipasa, e incremento de los ácidos grasos libres como sustrato energético.

En la diabetes tipo 2 pese al alto nivel de insulina, existe generalmente con obesidad e incremento del gasto energético.

La elevación de los ácidos grasos libres es secundaria predominantemente a la resistencia de la lipólisis (acción antilipolítica de la insulina), también con disminución de los niveles de lipoprotein-lipasa (LPL).

Según lo comentado más recientemente por la ADA (1), las dislipidemias más comunes son entonces hipertrigliceridemia y disminución de los niveles de HDL. Mientras que la concentración de LDL generalmente no se encuentran diferentes con respecto a sujetos no diabéticos ni tampoco la ApoB relacionada con esta lipoproteína, sin embargo en altos niveles de glucosa, se genera LDL por glucosilación de los residuos de lisina en ApoB y LDL por inhibición de su metabolismo

normal, especialmente por afección a su receptor sistémico, otra alteración posible es el aumento de formación de LDL secundaria a conversión de VLDL a LDL, sin embargo continua siendo una extraña anomalía en los sujetos con DM Tipo 2.

Los valores medios de triglicéridos en la DM tipo 2 es  $<200\text{mg/dl}$  ( $2.30\text{mmol/l}$ ), y 85-95% tienen triglicéridos menores de  $400\text{mg/dl}$  ( $4.5\text{mmol/l}$ ).

Por su parte la disminución de los niveles de HDL, o bien sus alteraciones metabólicas pueden ser secundarias al incremento del intercambio con VLDL, de colesterol esterificado de las HDL por triglicéridos de las VLDL por acción de la proteína transportadora de esteres de colesterol. A la vez se pueden encontrar alteraciones en la Apo A-I (componente proteico mayor de las HDL).

La guía actual para la detección y evaluación de la dislipoproteinemia contenida en el segundo reporte del programa nacional de educación en colesterol, identifica a las lipoproteínas de baja densidad-colesterol como las de mas aterogenicidad (2).

En relación a la dislipidemia presente en los pacientes con diabetes mellitus, se ha encontrado que al disminuir la glucosa plasmática, también disminuyen os los niveles de triglicérido, y en algunos casos se encuentra ligero incremento en las HDL-c, sin embargo el cambio en HDL, disminuyendo su índice aterogénico. En el control glucemico total se encuentra una disminución de LDL-c en 10-15%.

Los niveles óptimos de LDL-c en pacientes con diabetes es de  $<100\text{mg/dl}$  ( $2.60\text{mmol/l}$ ), HDL optimo es  $>45\text{mg/dl}$  ( $1.15\text{mmol/l}$ ), triglicéridos  $<200\text{mg/dl}$  ( $2.3\text{mmol/l}$ ).

En base a las alteraciones presentadas en los pacientes diabéticos, se clasifica el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en alto, moderado y bajo (tabla 1).

TABLA 1.

Riesgo	LDL colesterol	HDL colesterol	Triglicéridos
Alto	>130	<=35	>400
Media	100-129	35-45	200-399
Baja	<=100	>=45	>=200

#### BIBLIOGRAFIA.

1. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. Diabetes Care Jan9;22(s1):56-59.
2. James I. Cleeman MD. Lipid Disorders. Endocrinology and Metabolism Clinics;27(3):598.

#### . Aspectos genéticos de la Diabetes tipo 2

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), es sin lugar a duda, una de las alteraciones metabólicas mas frecuentes, siendo una de las patologías, mas estudiadas, con respecto a su prevalencia, existiendo diversos reportes en los Estados unidos, en población hispánica como lo es el NHANES(1) y el NHANES III (2), donde algunas de las características principalmente estudiadas, son el grado de cultura, la migración y la etnicidad.

En los diversos trabajos y publicaciones que establecen la incidencia, prevalencia, y concordancia de la DMT2, se ponen como factores primordiales de riesgo, la presencia de obesidad como el mas importante y de antecedentes familiares, dándole en algunos trabajos, un papel preponderante a la culturización, y a la modificación del estilo de vida, sexo, edad y estrato socioeconómico.

Inicialmente estudios en gemelos con Diabetes Mellitus (3), refieren ya que el estudio genéticos de la diabetes implica diferentes e interesantes problemas, en una publicación de Marise S. Gottlieb (3), establece la concordancia entre gemelos en base a la determinación de cigotos

mostrando una importante concordancia sobre la diabetes en gemelos monocigotos, especialmente cuando uno de los gemelos fue diagnosticado 4 años antes o más.

Se encontró también un importante rango de diabetes química en gemelos dicigotos, lo que concordaba con investigaciones previas. Refieren sin embargo que se requiere de un constante estrés ambiental para la penetrancia del gene responsable de la diabetes, dando un énfasis especial a la edad como un factor dependiente que contribuye al inicio de la diabetes, especialmente en grupos mayores de los 45 años.

Por su parte B. Newman y colaboradores (4), Determina la concordancia de DM T2, en 250 monocigotos y 254 dicigotos nacidos entre 1917 y 1927 (47 y 57 años de edad) intentando igualar todas las variables ambientales y de hábitos estableciendo el diagnóstico de diabetes con valores postprandiales  $\geq 13.9\text{mmol/l}$ , sugiriendo una fuerte predisposición genética para 3 líneas de evidencia en 58% para monocigotos, realizando 2 estudios con diferencia de 10 años, reportando que no hay diferencia en concordancia entre monocigotos y dicigotos en el primer examen con una prevalencia de la enfermedad del 5.7%. 10 años después encuentran una diferencia en el aumento de la prevalencia al 13.0% con una concordancia entre los pares de gemelos que se presentaron del 58.3% para los monocigotos, con disminución en los dicigotos.

En general establecen que el gemelo monocigoto desarrolla DM en un 58% entre los 56-65 años en contraste con la prevalencia nacional de ese año en sujetos aparentemente normales. Curiosamente dado que solo en este estudio se encontró que la concordancia para DM antes de los 56 años fue menor del 100%, y los gemelos variaban importantemente entre la edad de inicio para la diabetes, se rechaza la genética como un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes.

Uno de los estudios mas importantes es el de Barnett y colaboradores (5), donde definen como:

- Concordancia: Relación existente entre DM y genética en gemelos idénticos (monocigotos), pero aclarando que se requiere de factores ambientales para su presentación.

- Discordancia: la no relación genética.

Su planteamiento es estudiar el papel de la genética y el medio ambiente en la presentación de la diabetes en gemelos jóvenes, refiriendo a diferencia del autor previo, que los gemelos idénticos muestran un grado alto de concordancia con respecto a los no idénticos sin ser relevante la edad de la presentación.

En estudios previos del mismo autor, se hace referencia de un análisis realizado en 96 pares de gemelos donde encontró 59 pares con DM tipo 2 antes de los 40 años con 28 discordantes y 31 concordantes, 37 pares con DMT2 después de los 40 años todos concordantes, mientras que en este estudio de 200 pares de gemelos 147 con DM tipo 1 (80 concordantes 67 discordantes) y 53 con DM Tipo 2 (48 concordantes y 5 discordantes), de este último grupo el 73% de los concordantes (35 de los 48 pares), el 2do gemelo desarrolla diabetes a los 5 años de la presentación en el primero y el resto de los pares entre los 6 y 10 años. Mientras que en los 5 pares discordantes se desarrollo diabetes entre los últimos 3 años del estudio. Importamente 22 de los 53 pares (41.54%) tenían historia de diabetes en un familiar en primer grado y no dan en este estudio importancia a la presentación de la obesidad.

Los diversos estudios relacionados con los indios Pima e indios de Oklahoma(6,7), han corroborado la asociación de factores de riesgo, presentando un papel preponderante la modificación del estilo de vida para el aumento en incidencia y prevalencia de DMT2, variando desde el único caso reportado en 1908, hasta el reporte presentado en 1985 donde el 77% de todos los sujetos y 84% de los obesos de la población de Indios Pima desarrollaron DMT2.

Relacionan la obesidad con la presentación de la diabetes determinando la incidencia en 3137 indios Pima durante exámenes periódicos fuertemente relacionado con obesidad con incremento de la incidencia de  $0.8 \pm 0.8$  casos/1000 personas año en sujetos con índice de masa corporal  $< 20 \text{ kg/m}^2$  a  $72.2 \pm 14.5$  casos / 1000 personas año en los que tenían índice de masa corporal  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ , al mismo tiempo se mostró ajustando edad y obesidad una incidencia 2.3 veces mayor en sujetos con un padre diabético y 3.9 veces con los 2 padres diabéticos. Al igual que

los estudios con Indios de Oklahoma, se mostró que los sujetos diabéticos eran mas obesos que los no diabéticos, pero sin mostrar diferencia entre los diabéticos con uno o ambos padres diabéticos, pero si con mayor incidencia que los que no tienen familiares diabéticos.

En otro estudio realizado por Kaprio, de 738 pacientes un total de 109 con DM tipo1 y 505 tipo 2,, 46 gestacionales, 24 con DM secundaria, 38 con intolerancia a la glucosa y 16 sin clasificar. El índice acumulado de diabetes fue de 1.4% en hombres, 1.3% en mujeres entre 28 y 59 años y 9.3% y 7.0% en hombres y mujeres de 60 años. Se mostró concordancia mayor en ambos grupos para monocigotos (34%) que para dicigotos (16%).

Por otro lado, la historia familiar de DM para pacientes blancos con un pariente con Diabetes fue 1.8 veces mas que los que no tienen familiares diabéticos, mientras que en pacientes negros fue de 1.5 veces más. Para 2 o más familiares de diabéticos el rango aumenta al doble de 1.8 a 3. 6 veces y de 1.5 a 3 veces mas respectivamente.

Diversos estudios como el realizado por Erikson (8), miden la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en 26 familiares en primer grado de `pacientes con DM tipo2, comparado con 14 sujetos sanos sin historia familiar y 19 pacientes con DM tipo2. Este estudio se realiza considerando que en los anteriores artículos refieren que el 43% de los familiares de pacientes con DM, desarrollan en un momento u otro la enfermedad, por lo que sus resultados muestran que los familiares tienen el mismo grado de disturbios en el metabolismo de glucosa que los que padecen DM. Mostrando afectada la primera fase de la liberación de insulina, con incremento de la misma comparado con sujetos normales, aun cuando los resultados de glucosa en prueba con carga de la misma y determinación a las 2 horas fue normal.

Los estudios en gemelos han sido muy discrepantes, variando sus resultados conforme a concordancia de presentación de DM en gemelos desde un 25 hasta un 100%, en general muestran una mayor concordancia en gemelos monocigotos que en los dicigotos tanto para la presentación de DMT2 como para las alteraciones en la curva de tolerancia oral a la glucosa. En la mayor parte de

los reportes dan entonces un valor importante al carácter genético, con una prevalencia de DM de 2 a 4 veces más elevada entre los parientes en primer grado de los pacientes con DM.

En general los estudios realizados en pacientes con DM tipo I han mostrado mayor desarrollo de diabetes cuando tienen un familiar con DM tipo I (11) incluyendo factores como sexo, edad o inicio de la diabetes.

Estos estudios genéticos se han enfocado al estudio de las alteraciones en el receptor a la insulina con la hiperinsulinemia secundaria, y como los candidatos para el estudio genético se han establecido a los genes transportadores de glucosa, genes para el receptor de insulina, la proteínquinasa del receptor de insulina, proteínquinasa intracelular, y algunas enzimas específicas como la glucógeno sintetasa, donde el músculo, células grasa, células beta pancreática y el hígado son los posibles candidatos para estas formas mutantes genéticas (20).

Se habiéndose establecido riesgo estimado en familiares de pacientes diabéticos según el grado de parentesco y por su similitud genética mediante mapeo genético (9) en los de 3er grado un 12.5% de genes compartidos, en los de 2do grado 25% de genes, los de 1er grado 50% de genes y en gemelos monocigotos un 100% de genes compartidos.

En los diversos estudios realizados en familiares en primer grado de pacientes diabéticos, llama la atención el de Murray W Steward y colaboradores (12) donde reportan que las características del síndrome X ocurren con mas frecuencia en parientes de pacientes con DM2, que los que no tienen esta historia familiar, relacionados principalmente cuando existe alta resistencia a la insulina, disminución de HDL, y alteraciones de la tolerancia a la glucosa. Corroborando por Tomon W. Van Haeften, MD (14), que en la curva de tolerancia normal que presentan los familiares de pacientes con DM, tienen una franca disminución de la segunda fase de la secreción de la insulina.

Dentro de estas alteraciones genéticas se han reportado algunas como polimorfismo del fragmento izquierdo del receptor a la insulina y otra teoría en Japón donde se observo sustitución

de glicina por Arginina en el codon 972 ausente en sujetos normales y mayor en pacientes con intolerancia a carbohidratos(18).

En otras publicaciones se han reportado alteraciones genéticas, como las presentadas por Hart(21) donde analiza la asociación de variantes genéticas de amilina, receptor para insulina, sustrato de receptor para insulina-1, factor de coagulación 5 en sujetos con DM tipo 2 sin encontrar una diferencia significativa con respecto a estos genes, pero con ligero incremento en la asociación entre Met985 en el gene de receptor para insulina.

Otro estudio en Japoneses reporta alteraciones genéticas en mutación a nivel de Trp 64 Arg en el receptor beta 3 adrenérgico humano, asociado a resistencia a la insulina y ganancia de peso en pacientes que ya tienen alteración de índice de masa corporal, (21-23).

Este es un estudio inicial de los múltiples polimorfismos genéticos para la presencia de diabetes como el polimorfismo Ile/Leu27 y Ser/Asn487 del factor 1-alfa nuclear del hepatocito se asocio con las alteraciones en el péptido C inducido por glucosa y la respuesta a la insulina en los familiares de pacientes con DM(19). Sin embargo se encontró que ninguna de estas variantes predisponían a la diabetes ni se encontró mayor alteración que en sujetos controles familiares de no diabéticos.

Se ha propuesto entonces que la presencia de obesidad y diabetes, pese a que la primera es factor de riesgo para la segunda, tienen componentes genéticos por separado, y donde se manifiesta que los diabéticos tipo2 delgados tienen mayor agregación genética para el desarrollo de esta patología que los diabéticos obesos, interviniendo para su desarrollo alteraciones ambientales como las ya comentadas.

En este punto Ishikawa, refiere que a pesar de la estrecha relación entre diabetes y obesidad no se conoce la correlación genética exacta de ambas, estableciendo que la presencia de resistencia a la insulina es un factor presente en parientes de primer grado de sujetos diabéticos independientemente a la presencia o no de obesidad, enmarcando el hecho de que la presencia de

diabetes en sujetos no obesos tiene una mayor relevancia genética que en aquellos que son obesos y diabéticos.

Shaw y colaboradores (16), describe la asociación epidemiológica de la intolerancia a la glucosa, obesidad superior, hiperinsulinemia, hipertensión, incremento de TGL, disminución de HDL. Estudiando 90 familiares en primer grado de 50 pacientes con DM tipo2, estudiando la sensibilidad de la célula beta que se reporto al 65% con respecto a sujetos normales, mientras que el nivel de hiperinsulinismo a su vez correlaciona con el grado de afección cardiaca. En un estudio semejante Volk (17) encontró que la prevalencia de resistencia a la insulina en familiares en primer grado de pacientes diabéticos es de 40% con hiperinsulinemia posterior a carga de glucosa, disminución en la 2da fase, sin diferir con respecto a la presencia o no de obesidad.

Rena R. Y colaboradores (15), reclutaron pacientes no diabéticos con edad de 40-50 años con sobrepeso (30-100% por arriba del peso ideal) y uno o ambos padres diabéticos, de los cuales el 15% tenían ya parámetros para DM2, 3% en el límite que fueron excluidos del estudio quedando 154 sujetos que se sometieron a control de ejercicio y dieta, encontrando desarrollo de DM2 en 17% a los 2 años, pero con una importante disminución del riesgo en pacientes que disminuyeron 4.5kg de peso en 2 años hasta en un 30% con respecto a los que no disminuyeron el peso.

En el presente trabajo se aplican diferentes técnicas encaminadas a establecer el estado metabólico y físico de un grupo de trabajadores del Hospital General de México, durante los estudios PRIT del año 1993 al 1997, y conocer en base a sus antecedentes familiares (Diabetes), las alteraciones mas frecuentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Catherine M.Flegal PhD, Trena M Ezzati MS, Maureen I.Harris PhD et al: Prevalence of Diabetes in Mexican American, Cubans, and Puerto Ricans From the Hispanic health and Nutrition Examination Survey, 1982-1984.Diabetes care 91;14(7supl3):628-38.

2. Maureen I.Harris PhD, Katherine M. Flegal PhD, Catherine C Cowie PhD et al. Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U.S. Adults. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 518-524
3. Marise S. Gottlieb, MD, Howard F. Root MD. Diabetes mellitus in Twins. *Diabetes* 68;17(11):693-704.
4. B.Newman, J.V. Selvy, C Slemenda et al. Concordance for Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 87;30:763-768.
5. A.H.Barnet, R.D.G. Leslie y D.A.Pyke. Diabetes in Identical Twins. *Diabetologia* 81;20:87-93
6. William C Knowler, David J. Pettitt, Peter J. Savaje. Diabetes Incidence In Pima Indians: Contributions of Obesity and Parental Diabetes. *Am.J.of Epidemiol* 1981;113(2); 144-156.
7. Elisa T. Lee PhD, Paul S. Anderson PhD, John Bryan PhD, et al. Diabetes, Parental Diabetes, and Obesity in Oklahoma Indians.
8. Johan Erikson M.D., Anja Franssila-Kallunki MD, Agneta Ekstrand MD, et al. Early Metabolic defects in Person at Increased Risk for Non-Insulin dependent Diabetes Mellitus. *N. Engl J Med.* 89: 321(6);337-43.
9. Stephen S. Rich. Mapping Genes in Diabetes. *Diabetes* 90;39:1315-19.
10. J. Kaprio, J Tuomilehto, M Kosekenvuo et al. Concordance for Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 92;35:1060-1067.
11. Gisela G. dahlouist MD., Lene R. Mustonen. Clinical Onset Characteristics of Familial versus Nonfamilial Cases in Large Population based Cohort of Childhood-Onset Diabetes Patients. *Diabetes care* 1995; 18(6):852-854.
12. Murray W. Stewart MRCP., David B. Humphriss MRCP., Tamer S. Bearish MMEDSCI. Features of Syndrome X in First Degree Relatives of NIDDM. *Diabetes Care* 95; 18(7): 1020-1022.

13. Masahiko Ishikawa M., Lourdes Pruneda., Beverley Adams-Huet et al. Obesity-Independent Hyperinsulinemia in Nondiabetic First-Degree Relatives of Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 98; 47:788-792.
14. Timon W. van haeften MD., Suzanne Dubbeidam, Maria L. Zonderland PHD. Insulin Secretion in Normal Glucose-Tolerant relatives of Type 2 Diabetic Subjets. *Diabetes Care* 1998;21(2):278.
15. Rene R. Wing PHD, Elizabeth Venditti PHD., John M. Jakicic PHD, Betsy A. Polley. Lifestyle Intervention in Overweighth Individuals With a family History of Diabetes. *Diabetes care* 1998; 21(3):350-358.
16. Shaw JT;Levy JC;Turner RC. The relationship between the insulin resistance syndrome and insulin sensitivity in the first-degree relatives of subjets with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 98;42(2):91-9.
17. Volk A; renn W; Overkamp D et al. Insulin Action and Secretion in Healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 1999;107(2):107-10.
18. Kentaro Yamada MD, Xiaohong Yuan MD, Satomi Ishiyama MD. Codon 972 polymorphism of the Insulin receptor Substrate-1 gene in Impaired Glucose Tolerance and Late-Onset NIDDM.
19. Soren A. Urhammer, Ann Merete Meller, Brigit Nyholm et al. The effect of two frecuent amino acid variants of tha hepatocyte nuclear factor-lalfa gene on estimates of the pancreatic beta-cell function in caucasian glucose-tolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients.
20. Soumitra Ghosh and Nicholas J. Schort. Genetic Analysis od NIDDM. *Diabetes* 96; 45:1-14.

21. Hart LM;Stolk RP;Dekker JM Nijpeld et al. Prevalence of variants in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. The Rotterdam study and the Hoorn study. *J.Clin Endocrinol Metab* 99;84(3):1002-6.
22. Azuma N; Yoshimasa Y; Nishimura H; Yamamoto Y et al. The significance of that Trp 64 Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene in impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism* 98; 47(4):456-60.
23. Buettner R; Schafner a;Arndt H. The Trp64Arg Polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin endocrinol metab*-1998;83(8):2892-7.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.**

Dados los importantes factores de riesgo presentes en pacientes con DM2, se deben considerar como fundamentales la presencia de obesidad y de antecedentes de familiares de primer grado con Diabetes, con el análisis de estudio de grupos de población abierta, emigrantes y étnicos

Dados estos factores de riesgo es importante conocer la prevalencia e incidencia de las alteraciones del metabolismo de carbohidratos que pudieran evolucionar a Diabetes en los familiares de primer grado. Para lo que es importante la realización de glucemia en ayuno, CTG medición de insulina y péptido C, Colesterol total, LDL, HDL, y TGL dadas las alteraciones en HDL-C comentadas previamente

### **HIPOTESIS.**

Los familiares de pacientes diabéticos presentan hiperinsulinemia y disminución de HDL-C respecto a familiares de no diabéticos, según lo comentado en la literatura y presentan

21. Hart LM;Stolk RP;Dekker JM Nijpeld et al. Prevalence of variants in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. The Rotterdam study and the Hoorn study. *J.Clin Endocrinolol Metab* 99;84(3):1002-6.
22. Azuma N; Yoshiinasa Y, Nishimura H; Yamamoto Y et all. The significance of that Trp 64 Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene in impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism* 98; 47(4):456-60.
23. Buettner R; Schafler a;Arndt H. The Trp64Arg Polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin endocrinol metab*-1998;83(8):2892-7.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.**

Dados los importantes factores de riesgo presentes en pacientes con DM2, se deben considerar como fundamentales la presencia de obesidad y de antecedentes de familiares de primer grado con Diabetes, con el análisis de estudio de grupos de población abierta, emigrantes y étnicos

Dados estos factores de riesgo es importante conocer la prevalencia e incidencia de las alteraciones del metabolismo de carbohidratos que pudieran evolucionar a Diabetes en los familiares de primer grado. Para lo que es importante la realización de glucemia en ayuno, CTG medición de insulina y péptido C, Colesterol total, LDL, HDL, y TGL dadas las alteraciones en HDL-C comentadas previamente

### **HIPOTESIS.**

Los familiares de pacientes diabéticos presentan hiperinsulinemia y disminución de HDL-C respecto a familiares de no diabéticos, según lo comentado en la literatura y presentan

21. Hart LM;Stolk RP;Dekker JM Nijpeld et al. Prevalence of variants in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. The Rotterdam study and the Hoorn study. *J.Clin Endocrinolol Metab* 99;84(3):1002-6.
22. Azuma N; Yoshumasa Y; Nishimura H; Yamamoto Y et al. The significance of that Trp 64 Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene in impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism* 98; 47(4):456-60.
23. Buettner R; Schafler a;Arndt H. The Trp64Arg Polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin endocrinol metab*-1998;83(8):2892-7.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.**

Dados los importantes factores de riesgo presentes en pacientes con DM2, se deben considerar como fundamentales la presencia de obesidad y de antecedentes de familiares de primer grado con Diabetes, con el análisis de estudio de grupos de población abierta, emigrantes y étnicos

Dados estos factores de riesgo es importante conocer la prevalencia e incidencia de las alteraciones del metabolismo de carbohidratos que pudieran evolucionar a Diabetes en los familiares de primer grado. Para lo que es importante la realización de glucemia en ayuno, CTG medición de insulina y péptido C, Colesterol total, LDL, HDL, y TGL dadas las alteraciones en HDL-C comentadas previamente

### **HIPOTESIS.**

Los familiares de pacientes diabéticos presentan hiperinsulinemia y disminución de HDL-C respecto a familiares de no diabéticos, según lo comentado en la literatura y presentan

alteraciones antropométricas (IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura/cadera), y bioquímicas (LDL-c, CT, TG), independientes o no reportadas en la literatura.

#### OBJETIVOS:

1. - Conocer las alteraciones del metabolismo, antropometría y hemodinámicas en familiares en primer grado de pacientes diabéticos tipo 2.

1.1. Determinación de Glucemia en ayuno

1.2. Determinar Peso, TA, relación cadera-cintura, clasificar según IMC

1.3. Determinar CT, LDL-C, HDL-C, TGL.

2. - Conocer las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos presentes en familiares en primer grado de sujetos no diabéticos

2.1 Determinación de Glucemia en ayuno.

2.4 Determinar Peso, TA, relación cintura-cadera, clasificar según IMC

2.5 Determinar CT, LDL-C, HDL-C, TGL.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente trabajo se dividirá en 2 fases.

1ra Fase. Estudio de los resultados de PRIT 93 al PRIT 97

2da Fase. Estudio de los resultados de PRIT 99 con estudio de familiares de sujetos diabéticos reportados en el estudio PRIT 99.

#### PRIMERA FASE...

En esta primera fase del trabajo, se recolectaron los datos proporcionados en interrogatorio y resultados bioquímicas de los Estudios PRIT realizados en la Unidad de Endocrinología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de 1993 hasta el de 1997.

alteraciones antropométricas (IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura/cadera), y bioquímicas (LDL-c, CT, TG), independientes o no reportadas en la literatura.

#### OBJETIVOS:

1. - Conocer las alteraciones del metabolismo, antropometría y hemodinámicas en familiares en primer grado de pacientes diabéticos tipo 2.

1.1. Determinación de Glucemia en ayuno

1.2. Determinar Peso, TA, relación cadera-cintura, clasificar según IMC

1.3. Determinar CT, LDL-C, HDL-C, TGL.

2. - Conocer las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos presentes en familiares en primer grado de sujetos no diabéticos

2.1 Determinación de Glucemia en ayuno.

2.4 Determinar Peso, TA, relación cintura-cadera, clasificar según IMC

2.5 Determinar CT, LDL-C, HDL-C, TGL.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente trabajo se dividirá en 2 fases.

1ra Fase. Estudio de los resultados de PRIT 93 al PRIT 97

2da Fase. Estudio de los resultados de PRIT 99 con estudio de familiares de sujetos diabéticos reportados en el estudio PRIT 99.

#### PRIMERA FASE...

En esta primera fase del trabajo, se recolectaron los datos proporcionados en interrogatorio y resultados bioquímicas de los Estudios PRIT realizados en la Unidad de Endocrinología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de 1993 hasta el de 1997.

alteraciones antropométricas (IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura/cadera), y bioquímicas (LDL-c, CT, TG), independientes o no reportadas en la literatura.

#### OBJETIVOS:

1. - Conocer las alteraciones del metabolismo, antropometría y hemodinámicas en familiares en primer grado de pacientes diabéticos tipo 2.

1.1. Determinación de Glucemia en ayuno

1.2. Determinar Peso, TA, relación cadera-cintura, clasificar según IMC

1.3. Determinar CT, LDL-C, HDL-C, TGL.

2. - Conocer las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos presentes en familiares en primer grado de sujetos no diabéticos

2.1 Determinación de Glucemia en ayuno.

2.4 Determinar Peso, TA, relación cintura-cadera, clasificar según IMC

2.5 Determinar CT, LDL-C, HDL-C, TGL.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente trabajo se dividirá en 2 fases.

1ra Fase. Estudio de los resultados de PRIT 93 al PRIT 97

2da Fase. Estudio de los resultados de PRIT 99 con estudio de familiares de sujetos diabéticos reportados en el estudio PRIT 99.

#### PRIMERA FASE...

En esta primera fase del trabajo, se recolectaron los datos proporcionados en interrogatorio y resultados bioquímicas de los Estudios PRIT realizados en la Unidad de Endocrinología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de 1993 hasta el de 1997.

De los Sujetos que se sometieron al estudio, se decide por la finalidad del mismo y dado que se trata de valorar sujetos aparentemente sanos, excluir a los que en el interrogatorio se conocían diabéticos

En base a los anteriores datos se encontraron un total de 3801 sujetos que se sometieron a este estudio, de los cuales 280 sujetos se conocían Diabéticos, quedando un total de 3521 sujetos de los cuales 2454 fueron mujeres, 1067 fueron hombres, con edades en promedio de 38.17 años para mujeres y 38.03 años en hombres Tabla 1.

De los 3521 sujetos se dividieron en base a el antecedente o no de familiar en primer grado con Diabetes Mellitus encontrándose 2482 sin familiares (70.5%) siendo el grupo 0 y 1039 con familiares (29.5%) formándo el grupo 1 (tabla 2).

A ambos grupos se les determino el promedio de los valores de antropometria ( peso, talla Índice de masa corporal, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura cadera), hemodinámicas (tensión arterial sistólica y diastólica) y bioquímicas (Glucosa, Colesterol, lipoproteínas de alta densidad (dic), Triglicéridos, Lipoproteínas de baja densidad (LDL), en aparato marca TOSHIBA. clasificándolos según resultados y haciendo un estudio comparativo de ambos grupos.

## SEGUNDA FASE

1. - Realización del estudio PRIT 99 de los cuales se determinaron los siguientes datos y parámetros.
  - a. De la misma manera que en la fase I se separaron el total de pacientes en 2 grupos, los que padecían diabetes y los que no padecían diabetes, de este último se separaron los que no tienen familiares diabéticos y los que tienen padre o madre.
  - b. De el grupo de sujetos con familiares diabéticos se determinara que factor de riesgo es mas importante, si tener padre o madre diabéticos

## ANÁLISIS ESTADISTICO

De los Sujetos que se sometieron al estudio, se decide por la finalidad del mismo y dado que se trata de valorar sujetos aparentemente sanos, excluir a los que en el interrogatorio se conocían diabéticos

En base a los anteriores datos se encontraron un total de 3801 sujetos que se sometieron a este estudio, de los cuales 280 sujetos se conocían Diabéticos, quedando un total de 3521 sujetos de los cuales 2454 fueron mujeres, 1067 fueron hombres, con edades en promedio de 38.17 años para mujeres y 38.03 años en hombres Tabla 1.

De los 3521 sujetos se dividieron en base a el antecedente o no de familiar en primer grado con Diabetes Mellitus encontrándose 2482 sin familiares (70.5%) siendo el grupo 0 y 1039 con familiares (29.5%) formándo el grupo 1 (tabla 2).

A ambos grupos se les determino el promedio de los valores de antropometría ( peso, talla Índice de masa corporal, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura cadera), hemodinámicas (tensión arterial sistólica y diastólica) y bioquímicas (Glucosa, Colesterol, lipoproteínas de alta densidad (dic), Triglicéridos, Lipoproteínas de baja densidad (LDL), en aparato marca TOSHIBA. clasificándolos según resultados y haciendo un estudio comparativo de ambos grupos.

## SEGUNDA FASE

1. - Realización del estudio PRIT 99 de los cuales se determinaron los siguientes datos y parámetros.
  - a. De la misma manera que en la fase 1 se separaron el total de pacientes en 2 grupos, los que padecían diabetes y los que no padecían diabetes, de este último se separaron los que no tienen familiares diabéticos y los que tienen padre o madre.
  - b. De el grupo de sujetos con familiares diabéticos se determinara que factor de riesgo es mas importante, si tener padre o madre diabéticos

## ANÁLISIS ESTADISTICO

De los Sujetos que se sometieron al estudio, se decide por la finalidad del mismo y dado que se trata de valorar sujetos aparentemente sanos, excluir a los que en el interrogatorio se conocían diabéticos

En base a los anteriores datos se encontraron un total de 3801 sujetos que se sometieron a este estudio, de los cuales 280 sujetos se conocían Diabéticos, quedando un total de 3521 sujetos de los cuales 2454 fueron mujeres, 1067 fueron hombres, con edades en promedio de 38.17 años para mujeres y 38.03 años en hombres Tabla 1.

De los 3521 sujetos se dividieron en base a el antecedente o no de familiar en primer grado con Diabetes Mellitus encontrándose 2482 sin familiares (70.5%) siendo el grupo 0 y 1039 con familiares (29.5%) formádo el grupo 1 (tabla 2).

A ambos grupos se les determino el promedio de los valores de antropometría ( peso, talla Índice de masa corporal, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura cadera), hemodinámicas (tensión arterial sistólica y diastólica) y bioquímicas (Glucosa, Colesterol, lipoproteínas de alta densidad (dic), Triglicéridos, Lipoproteinas de baja densidad (LDL), en aparato marca TOSHIBA. clasificándolos según resultados y haciendo un estudio comparativo de ambos grupos.

## SEGUNDA FASE

1. - Realización del estudio PRIT 99 de los cuales se determinaron los siguientes datos y parámetros.
  - a. De la misma manera que en la fase 1 se separaron el total de pacientes en 2 grupos, los que padecían diabetes y los que no padecían diabetes, de este último se separaron los que no tienen familiares diabéticos y los que tienen padre o madre.
  - b. De el grupo de sujetos con familiares diabéticos se determinara que factor de riesgo es mas importante, si tener padre o madre diabéticos

## ANÁLISIS ESTADISTICO

En ambas fases, se utilizó para el análisis el programa de cómputo para estadística SPSS versión 8.0, con lo que se realizó prueba de "T" de Student no pareada para comparar la media de muestras independientes tomando un valor de  $p \leq 0.05$  como significativo, posteriormente se calculó el intervalo de confianza en 95% en la primera fase. En la segunda fase solo se realizó T de Student para muestras independientes. Previamente se realizó la prueba de Levene para la homogeneidad de varianzas

La prevalencia esperada por lo comentado en antecedentes, en los familiares de diabéticos es de 50%. La prevalencia esperada en familiares de sujetos no diabéticos deberá ser similar a la prevalencia en la población general es decir 8.5%

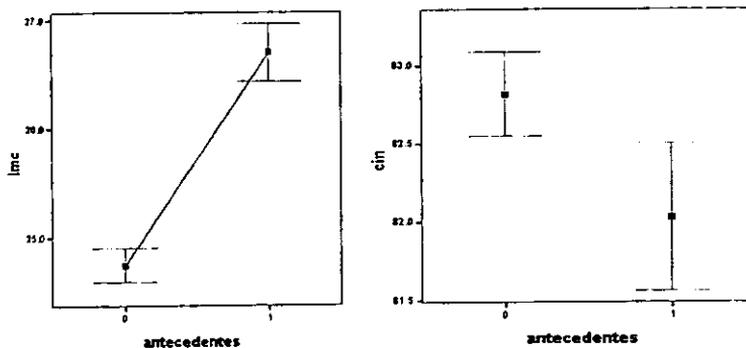
## RESULTADOS

### PRIMERA FASE

Se muestran en general en el análisis estadístico, donde los bigotes representaron los intervalos de confianza de valores confiables de significancia para prácticamente todos los valores empleados entre los familiares de pacientes diabéticos vs no diabéticos, calculándose media, varianza y desviación estandar para cada parámetro (tabla 3)

En el análisis antropométrico para los 3521 sujetos se encontró un IMC con una media de 25.324 con una  $p < 0.001$  en comparación entre ambos grupos (tabla 4, figura 1). Cintura con media de 82.584 y  $p = 0.005$  (tabla 4, figura 2). Cadera con media de 95.586 y  $p = 0.013$  (tabla 4, figura 3).

Figura



En ambas fases, se utilizó para el análisis el programa de cómputo para estadística SPSS versión 8.0, con lo que se realizó prueba de "T" de Student no pareada para comparar la media de muestras independientes tomando un valor de  $p \leq 0.05$  como significativo, posteriormente se calculó el intervalo de confianza en 95% en la primera fase. En la segunda fase solo se realizó T de Student para muestras independientes. Previamente se realizó la prueba de Levene para la homogeneidad de varianzas

La prevalencia esperada por lo comentado en antecedentes, en los familiares de diabéticos es de 50%. La prevalencia esperada en familiares de sujetos no diabéticos deberá ser similar a la prevalencia en la población general es decir 8.5%

## RESULTADOS

### PRIMERA FASE

Se muestran en general en el análisis estadístico, donde los bigotes representaron los intervalos de confianza de valores confiables de significancia para prácticamente todos los valores empleados entre los familiares de pacientes diabéticos vs no diabéticos, calculándose media, varianza y desviación estandar para cada parámetro (tabla 3)

En el análisis antropométrico para los 3521 sujetos se encontró un IMC con una media de 25.324 con una  $p < 0.001$  en comparación entre ambos grupos (tabla 4, figura 1). Cintura con media de 82.584 y  $p = 0.005$  (tabla 4, figura 2). Cadera con media de 95.586 y  $p = 0.013$  (tabla 4, figura 3).

Figura

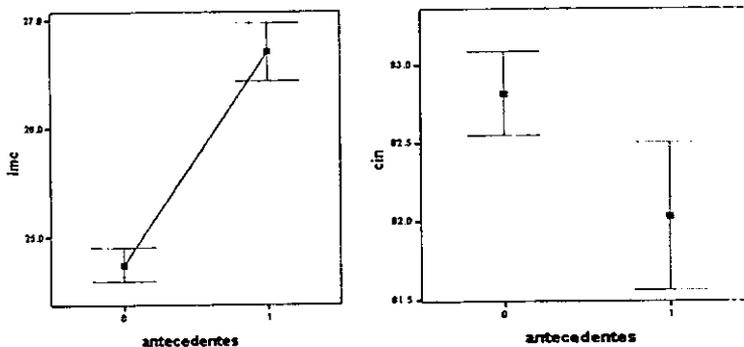


Figura 3

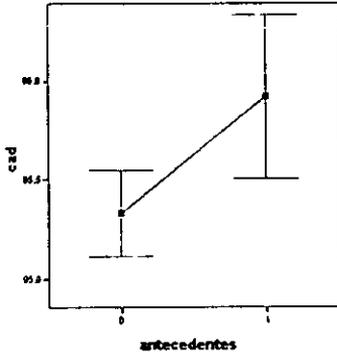
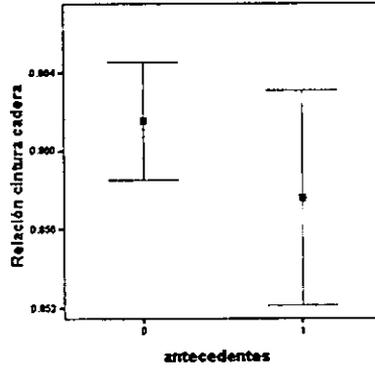


Figura 11.



En el análisis hemodinámico una TAS con media de 120.89 con  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 4). TAD con media de 77.18 con  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 5).

Figura 4

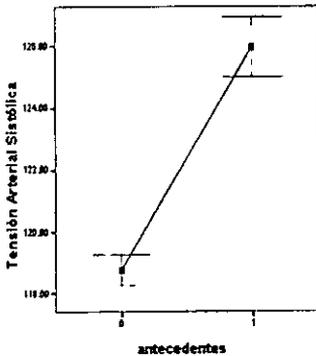
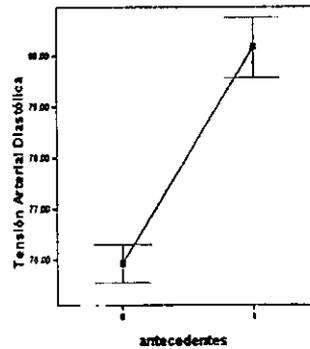


Figura 5.



En el análisis bioquímico el colesterol con media de 201.87 y  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 6), Glucosa con media 85.85 con  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 7), HDL con media de 49.708 y  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 8), LDL con media de 117.694 con  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 9), triglicéridos con media de 165.53 y  $p < 0.0001$  (tabla 4, figura 10).

Figura 6.

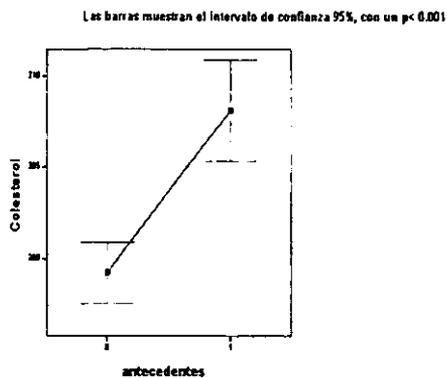


Figura 7.

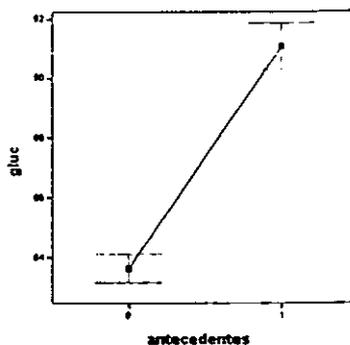


Figura 8.

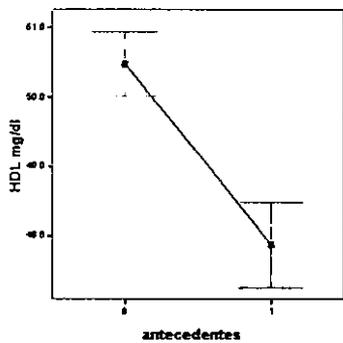


Figura 9.

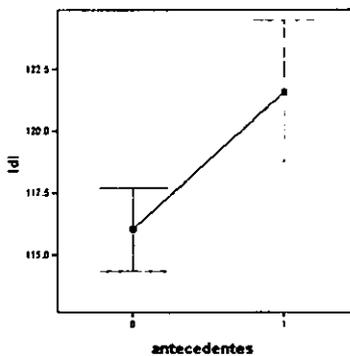
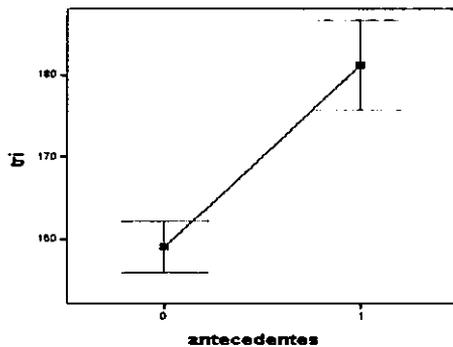


Figura 10.



**TABLA 1.**

Con Diabetes	Sin Diabetes		Total
280	Hombres 2454	Mujeres 1067	3801

**TABLA 2.**

SIN FAMILIARES	CON FAMILIARES	TOTAL
2482 (70.5%)	1039 (29.5%)	3521

**TABLA 3.**

Estadísticos del grupo				
	antecedentes	N	Media	Desv.tip
ED	0	2482	37.8694601	11.4141858
	1	1039	38.73436	10.2014716
EST	0	2482	1.59203465	0.0876525
	1	1039	1.58318576	0.08635386
IMC	0	2482	24.7456487	3.89529207
	1	1039	26.7044273	4.38081731
CIN	0	2482	82.8157534	6.80749326
	1	1039	82.0297401	7.76628819
CAD	0	2482	95.3317486	5.49346386
	1	1039	95.9211742	6.80948379
Tensión Arterial Sistólica	0	2482	118.769541	12.6715265
	1	1039	125.967276	15.8908514
Tensión Arterial Diastólica	0	2482	75.9286865	9.59339373
	1	1039	80.1703561	9.82843418
COL	0	2482	199.248993	42.3297268
	1	1039	208.116458	46.0450783
TRI	0	2482	158.985496	79.2309556
	1	1039	181.166506	89.9724653
HDL	0	2482	50.4782434	11.6995352
	1	1039	47.8668912	10.1519297
LDL	0	2482	116.051853	42.3928789
	1	1039	121.618383	46.8174792
GLUC	0	2482	83.6603546	12.3059002
	1	1039	91.0875842	12.9777871

**TABLA 4**

PARAMETRO	VALOR DE p=	Intervalo de confianza	
		IMCP<0.0001 Inferior	Superior
IMC	P<0.0001	-2.5	1-1.6
Cintura	P=0.005	2.71	1.301
Cadera	P= 0.013	-1.057	-1.22
TAS	P<0.0001	-8.28	-6.1097
TAD	P<0.0001	-4.99	-3.53
Colesterol	P<0.0001	-12.23	-5.61
Triglicéridos	P<0.0001	-28.48	-15.88
HDL	P<0.0001	-8.7	-2.397
LDL	P<0.0001	-8.8	-2.26
Glucosa	P<0.0001	-8.35	-6.50
RCC	P=0.218	-2.3	1.01

Por otro lado en el análisis estadístico de la fase 2 se encuentran resultados interesantes pero difíciles de interpretar, por lo que en su mayoría requeriría de un estudio más extenso en el futuro, tratando en la parte de conclusiones de dar explicaciones a los encontrados.

Como se comento previamente se dividieron los pacientes del Prit 99 un total de 820 sujetos en 2 grupos, el primero de sujetos no diabéticos sin antecedentes diabéticos (559 sujetos) (grupo A), en otro grupo los que tenían antecedentes de padre diabético siendo un total de 99 sujetos (grupo B), y con antecedente de madre diabética un total de 126 sujetos (grupo C), donde el grupo B y C forman 222 sujetos (tabla 5).

TABLA 5

Grupo	Sujetos	Padre diabético	Madre diabética	Sin antecedente
A	559	0	0	559
B	99	99	0	0
C	126	0	126	0

En otros parametros se clasifica por sexo y por edad, agrupando en hombres menores de 30 años con antecedente de padre diabético (Grupo D), hombre menor de 30 años con antecedente de madre diabética (Grupo E), Hombres entre 30 y 50 años con antecedente de padre diabético (grupo F), hombres entre 30 y 50 años con madre diabética (Grupo G), hombres con mas de 50 años con padre diabético (Grupo H), hombres con mas de 50 años con madre diabética (Grupo I) (Tabla 6).

La misma clasificacion se hace en mujeres clasificando en grupos J, grupo K, grupo L, grupo M, grupo N, Grupo O respectivamente (TABLA 6)

TABLA 6

EDAD	SEXO	Padre diabetico	Madre diabética	Ninguno	Ambos	Total
<30	M	3 Grupo D	6 Grupo E	16		25
	F	22 Grupo J	20 Grupo K	44		86
30<50	M	19 Grupo F	19 Grupo G	60		98
	F	99 Grupo L	107 Grupo M	199	27	405
=>50	M	11 Grupo H	8 Grupo I	33	0	52
	F	29 Grupo N	32 Grupo O	93	4	154

Con respecto a los resultados obtenidos en la tabla general sin separación por sexo (tabla 7), encontramos significancia estadística tanto con el antecedente de padre como de madre diabética en el parametro antropometrico de indice de masa corporal ( $p=0.003$  y  $0.006$  respectivamente)

TABLA 7

En general comparadas contra el antecedente familiar.

Estadísticos del grupo					
	padre	N	Media	Dest.	P
TAS	Sin	637	119.593407	16.9335407	0.876
	Con	183	119.814208	16.3713236	
TAD	Sin	637	78.6860283	10.5027105	0.806
	Con	183	78.9016393	10.4408932	
GLUC	Sin	637	98.6797488	42.4314591	0.195
	Con	183	103.142077	35.5574374	
COL	Sin	637	215.131868	44.9198609	0.636
	Con	183	213.333333	46.6646127	
TRI	Sin	637	167.075353	110.554025	0.368
	Con	183	182.016393	216.114501	
IMC	Sin	637	<u>27.0352904</u>	<u>3.89720559</u>	<u>0.003</u>
	Con	183	<u>28.1897268</u>	<u>4.84595316</u>	
RCC	Sin	637	0.87089482	0.08014913	0.5
	Con	183	0.86628415	0.08575051	

Estadísticos del grupo						
	Madres	N	Media	Desviación tip.	Error tip	P
TAS	Sin	628	119.6	17.09243368	0.682062357	0.85
	Con	192	119.8	15.84732664	1.143682288	
TAD	Sin	628	78.62	10.38465008	0.414392652	0.566
	Con	192	79.11	10.81725381	0.78066805	
GLUC	Sin	628	98.54	42.34640928	1.689805693	0.152
	Con	192	103.4	36.19417378	2.612089497	
COL	Sin	628	215.2	44.70087259	1.783759007	0.572
	Con	192	213.1	47.2595307	3.410662846	
TRI	Sin	628	170.3	148.1270721	5.910913673	0.97
	Con	192	170.7	115.5006515	8.335541529	
IMC	Sin	628	<u>27.07</u>	<u>4.102198761</u>	<u>0.163695551</u>	<u>0.006</u>
	Con	192	<u>28.02</u>	<u>4.243849175</u>	<u>0.306273433</u>	
RCC	Sin	628	0.87	0.082927808	0.00330918	0.853
	Con	192	0.871	0.076397377	0.005513506	

Al separar ambos grupos por edad en menores de 30 años (Edad=0) solo los que tienen madre diabética se encuentra aun significancia estadística en niveles de glucosa ( $p=0.002$ ) (tabla 8), mientras que en el grupo de 30 a 50 años (Edad=1) tanto el padre como la madre tienen

nuevamente valor estadístico en índice de masa corporal mayor en el padre ( $p=0.001$ ) que en la madre ( $p=0.02$ ) (tabla 9), mientras que en mayores de 50 años (Edad= 2) también muestran significancia ambos antecedentes (tabla 10).

TABLA 8

Edad=0					
Estadísticos del grupo					
	padre	N	Media	Desviación típ.	p
TAS	Sin	86	111.337209	9.499982	0.439
	Con	25	109.6	10.98483804	
TAD	Sin	86	73.4186047	8.605695947	0.542
	Con	25	72.2	9.363047937	
GLUC	Sin	86	94.0232558	28.2443026	0.634
	Con	25	91.24	12.9655955	
COL	Sin	86	190.906977	41.66692239	0.218
	Con	25	179.84	29.3650586	
TRI	Sin	86	133.94186	77.45653121	0.333
	Con	25	156.56	162.4654014	
IMC	Sin	86	26.0168605	3.794970437	0.574
	Con	25	25.3844	5.17419968	
RCC	Sin	86	0.84406977	0.078341303	0.411
	Con	25	0.8288	0.08161495	

Estadísticos del grupo						
	Madre	N	Media	Desviación típ.	Error típ	p
TAS	SIN	85	111.2	8.587985876	0.931497854	0.658
	CON	26	110	13.26649916	2.601774542	
TAD	SIN	85	73.11	8.295184388	0.899739074	0.941
	CON	26	73.27	10.29002504	2.018039942	
GLUC	SIN	85	89.32	8.025571875	0.870495491	0.002
	CON	26	106.7	49.2118341	9.651234707	
COL	SIN	85	190.5	34.93852958	3.789622117	0.42
	CON	26	181.7	51.59375335	10.1183675	
TRI	SIN	85	132.6	70.02550156	7.595332056	0.431
	CON	26	160	170.4729891	33.43250376	
IMC	SIN	85	25.97	4.110604013	0.445857605	0.662
	CON	26	25.56	4.251082468	0.833705864	
RCC	SIN	85	0.836	0.07600715	0.008244133	0.242
	CON	26	0.857	0.087678609	0.01719519	

Tabla 9

Edad=1					
Estadísticos del grupo					
	Padre	N	Media	Desviación típ.	p
TAS	0	306	115.362745	13.90184978	0.049
	1	99	118.686869	16.49962675	
TAD	0	306	76.9150327	10.04478347	0.34
	1	99	78.030303	10.2474034	
GLUC	0	306	96.372549	51.81231987	0.148
	1	99	104.69697	42.07390353	
COL	0	306	212.454248	41.07162315	0.729
	1	99	214.191919	49.92293587	
TRI	0	306	149.287582	85.74496482	0.206
	1	99	184.575758	271.4174092	
JMC	0	306	26.8819608	3.962509647	0.001
	1	99	28.3965657	4.389375894	
RCC	0	306	0.84019608	0.065980331	0.549
	1	99	0.83606061	0.059398656	

Estadísticos del grupo						
	madre	N	Media	Desviación típ.	Error típ.	p
TAS	0	298	115.6	14.73008035	0.853290644	0.209
	1	107	117.7	14.29818233	1.382257459	
TAD	0	298	76.93	10.03909156	0.58154896	0.397
	1	107	77.9	10.25701286	0.99158286	
GLUC	0	298	98.35	56.19715489	3.255413776	0.969
	1	107	98.57	23.68747466	2.289954608	
COL	0	298	214.2	43.15822894	2.500089076	0.306
	1	107	209.2	43.84738525	4.238886727	
TRI	0	298	160.7	174.4460443	10.10538802	0.549
	1	107	150.3	69.24826726	6.694482676	
JMC	0	298	26.97	4.048619531	0.234530232	0.022
	1	107	28.03	4.224661105	0.408413404	
RCC	0	298	0.837	0.067747392	0.003924501	0.313
	1	107	0.845	0.05385656	0.00520651	

FDMPA=Familiar con Diabetes Mellitus Padre  
 FDMMA=Familiar con Diabetes Mellitus Madre

Tabla 10

Estadísticos del grupo					
	FDMPA	N	Media	Desviación t.p.	p
TAS	0	166	132.5	19.81543628	0.403
	1	40	129.65	16.87898101	
TAD	0	166	84.3554217	10.22475609	0.684
	1	40	83.625	9.999198686	
GLUC	0	166	106.373494	36.36572174	0.693
	1	40	108.875	34.09352709	
COL	0	166	230.879518	48.1946552	0.521
	1	40	225.6	39.52720582	
TRI	0	166	193.638554	134.3835378	0.382
	1	40	174.125	84.7893884	
JMC	0	166	27.8912048	3.95781663	0.029
	1	40	29.552	5.433781419	
RCC	0	166	0.89891566	0.074565603	0.549
	1	40	0.908	0.08806175	

Estadísticos del grupo						
	FDMMA	N	Media	Desviación tip.	Error tip.	p
TAS	0	166	131.7	20.35583867	1.579919488	0.586
	1	40	133.2	14.0686048	2.224441733	
TAD	0	166	84.08	10.27052838	0.7971476	0.711
	1	40	84.75	9.80253761	1.549917285	
GLUC	0	166	105.3	30.9116963	2.399212933	0.205
	1	40	113.3	51.64046689	8.16507474	
COL	0	166	229.1	47.60662405	3.694990628	0.635
	1	40	233	42.55795445	6.729003431	
TRI	0	166	191.3	136.0072933	10.55621322	0.737
	1	40	183.8	74.83218833	11.83200787	
JMC	0	166	27.96*	4.387495678	0.340535708	0.088
	1	40	29.26	3.903952952	0.61726916	
RCC	0	166	0.901	0.077527157	0.006017274	0.897
	1	40	0.899	0.076907787	0.012160189	

Ya separando por grupos en sexo y por edad en el grupo general en hombre (tabla 11) encontramos que tanto el antecedente de padre como de madre diabética muestran solo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0243$  y  $p=0.0234$  respectivamente), sin diferencia importante entre cual es el antecedente más importante, con una media de relación cintura cadera de 0.95 en ambos grupos sin antecedentes y una media de 0.98 en ambos grupos con antecedentes.

Mientras que en el grupo D (tabla 12) y grupo E (tabla 13), se encuentra aún esta alteración en relación cintura/cadera pero en el caso del grupo E, encontramos también diferencia significativa en glucosa con  $p=0.038$  con media sin antecedente de 90.78mg/dl y con antecedente de 99mg/dl.

TABLA 11

PADRE DIABÉTICO EN HOMBRES				
		Media		diferencia de las medias
	p	S/ant	C/ant	
Glucosa	0.389	98.99	102.7	3.71
IMC	0.219	26.89	27.75	0.86
<b>RCC</b>	<b>0.019</b>	<b>0.9587</b>	<b>0.983</b>	<b>0.0243</b>
TAD	0.272	80.48	82.74	2.26
TAS	0.401	121.55	124.44	2.89
TRI	0.733	220.5	208.5	-12
COL	0.917	217.7	216.81	-0.89
MADRE DIABÉTICA EN HOMBRES				
		Media		diferencia de las medias
	p	S/ant	C/ant	
Glucosa	0.389	98.99	102.7	3.71
IMC	0.219	26.89	27.75	0.86
<b>RCC</b>	<b>0.019</b>	<b>0.9586</b>	<b>0.982</b>	<b>0.0234</b>
TAD	0.272	80.47	82.7	2.23
TAS	0.401	121.5	124.4	2.9
TRI	0.733	220.2	208.5	-11.7
COL	0.912	217.7	216.8	-0.9

TABLA 12 PADRE En hombres menores de 30 años

		media		diferencia de las medias
	p	S/ant n=22	C/ant n=3	
Glucosa	0.503	92.32	95.67	3.35
IMC	0.574	27.22	28.55	1.33
<b>RCC</b>	<b>0.07</b>	<b>0.9332</b>	<b>0.9833</b>	<b>0.0501</b>
TAD	0.559	77.18	83.33	6.15
TAS	0.1	8.13	11.55	3.42
TRI	0.588	168.27	308	139.73
COL	0.888	203.32	200.33	-2.99

TABLA 13 MADRE En hombres menores de 30 años				
		media		diferencia de las medias
	p	S/ant n=22	C/ant n=3	
<b>Glucosa</b>	<b>0.038</b>	<b>90.78</b>	<b>99</b>	<b>8.22</b>
IMC	0.815	27.3	26.85	-0.45
<b>RCC</b>	<b>0.091</b>	<b>0.0929</b>	<b>0.968</b>	<b>0.8751</b>
TAD	0.315	77.78	74	-3.78
TAS	0.548	118	116	-2
TRI	0.191	174.2	114.4	-59.8
COL	0.313	201	218.2	17.2

En hombres de 30 a 50 años (Grupo F Tabla 14 y Grupo G Tabla 15) en el caso de grupo F solo muestra aun significancia en relación cintura cadera pero en el grupo G tambien sigue mostrando en niveles de glucosa

TABLA 14

En hombres 30 a 50 años				
		media		diferencia de las medias
	p	S/ant N=22	C/ant n=3	
Glucosa	0.49	100.22	103.58	3.36
IMC	0.261	26.83	27.65	0.82
<b>RCC</b>	<b>0.075</b>	<b>0.9633</b>	<b>0.9829</b>	<b>0.0196</b>
TAD	0.477	81.08	82.67	1.59
TAS	0.622	122.25	124.17	1.92
TRI	0.367	229.78	196.08	-33.7
COL	0.875	220.34	218.88	-1.46

TABLA 15

MADRE En hombres 30 a 50 años				
		media		diferencia de las medias
	p	S/ant n=22	C/ant n=3	
<b>Glucosa</b>	<b>0.021</b>	<b>94.98</b>	<b>106.2</b>	<b>11.22</b>
IMC	0.177	26.75	28.02	1.27
<b>RCC</b>	<b>0.582</b>	<b>0.9618</b>	<b>0.97</b>	<b>0.0082</b>
TAD	0.635	79.41	80.66	1.25
TAS	0.669	118.1	116.6	-1.5
TRI	0.103	203.1	266.7	63.6
COL	0.182	216.5	232.6	16.1

Ya en los sujetos de grupos H (tabla 16) y Grupo I (table 17) ya no hay significancia estadística en ningun parametro.

Tabla 16

PADRE En hombres 50 años en adelante				
		Media		diferencia de las medias
	p	S/ant n=41	C/ant n=8	
Glucosa	0.704736	107.3415	111.375	4.033537
IMC	0.081728	26.64707	28.80375	2.156677
<b>RCC</b>	<b>0.112482</b>	<b>0.969512</b>	<b>0.99625</b>	<b>0.026738</b>
TAD	0.65093	84.39024	86.25	1.859756
TAS	0.432852	130.7317	137.5	6.768293
TRI	0.361527	255.878	180.375	-75.503
COL	0.219319	223.3415	204.625	-18.7165

TABLA 17

MADRE En hombres 50 años en adelante				
		Media		diferencia de las medias
	p	S/ant n=41	C/ant n=8	
Glucosa	0.587	94.98	106.2	11.22
IMC	0.478	26.75	28.02	1.27
<b>RCC</b>	<b>0.561</b>	<b>0.961</b>	<b>0.97</b>	<b>0.009</b>
TAD	0.581	79.41	80.66	1.25
TAS	0.822	118.1	116.6	-1.5
TRI	0.957	203.1	266.73	63.63
COL	0.168	216.5	232.6	16.1

TABLA 18

Mujeres GENERAL					
	padre	N	Media	Des Est.	P
TAS	Sin	495	119	17	0.917
	Con	150	118.9	16	
TAD	Sin	495	78.17	11	0.836
	Con	150	77.97	11	
GLUC	Sin	495	98.59	47	0.239
	Con	150	103.5	39	
COL	Sin	495	214.4	46	0.511
	Con	150	211.6	47	
TRI	Sin	495	151.8	84	0.211
	Con	150	175.6	227	
<b>IMC</b>	<b>Sin</b>	<b>495</b>	<b>27.07</b>	<b>4.1</b>	<b>0.012</b>
	<b>Con</b>	<b>150</b>	<b>28.21</b>	<b>5</b>	
RCC	Sin	495	0.846	0.1	0.319
	Con	150	0.84	0.1	

En el caso de las mujeres en las tablas generales se encontro solo significancia estadística en índice de masa corporal en aquellas que tienen padre diabético ( $p=0.012$ ) (Tabla 18), lo que también se encontro en las que tenían antecedente materno (tabla 19)

Estos datos no se encontraron en los sujetos del grupo J (Tabla 20) ni en las del grupo K (tabla 21), por lo que no se correlaciono el antecedente de ningún padre diabético en este grupo de edad en el caso de las mujeres como un probable factor de riesgo.

En el caso de los grupos L (tabla 22) y grupo M (tabla 23) se encontro nuevamente significancia estadística en IMC en ambos grupos y en los últimos grupos N (Tabla 24) y grupo O (tabla 25) Solo en el caso de antecedente paterno (grupo N) se encontro que continuaba esta relación con  $p=0.67$ , no así en el caso de antecedente materno donde aparentemente no hay influencia como factor de riesgo.

TABLA 19

Estadísticos del grupo					
	Madre	N	Media	Des Est.	P
TAS	Sin	486	118.8	17.2	0.651
	Con	159	119.5	16	
TAD	Sin	486	78.02	10.6	0.677
	Con	159	78.43	10.6	
GLUC	Sin	486	98.52	47.1	0.232
	Con	159	103.5	38.1	
COL	Sin	486	215.2	45.9	0.16
	Con	159	209.2	47.6	
TRI	Sin	486	158.3	145	0.763
	Con	159	154.6	80.7	
IMC	Sin	486	27.13	4.31	0.033
	Con	159	27.97	4.37	
RCC	Sin	486	0.843	0.07	0.384
	Con	159	0.848	0.06	

TABLA 20

Edad=0					
Estadísticos del grupo					
	Padre	N	Media	Desviación típ.	P
TAS	Sin	64	109.1	9	0.4
	Con	22	107.3	8.8	
TAD	Sin	64	72.13	8.6	0.488
	Con	22	70.68	7.6	
GLUC	Sin	64	94.61	32	0.58
	Con	22	90.64	13	
COL	Sin	64	186.6	44	0.336
	Con	22	177	27	
TRI	Sin	64	122.1	73	0.515
	Con	22	135.9	113	
IMC	Sin	64	25.6	3.8	0.53
	Con	22	24.95	5.2	
RCC	Sin	64	0.813	0.1	0.71
	Con	22	0.808	0.1	

TABLA 21

edad =0					
Estadísticos del grupo					
	Madre	N	Media	Des Est.	P
TAS	Sin	66	109.2	7.52	0.473
	Con	20	107	12.6	
TAD	Sin	66	71.76	8.02	0.997
	Con	20	71.75	9.63	
GLUC	Sin	66	88.89	8.1	0.125
	Con	20	109.1	56.2	
COL	Sin	66	187.5	34.7	0.172
	Con	20	173.4	54	
TRI	Sin	66	120.7	61.3	0.325
	Con	20	142.2	138	
IMC	Sin	66	25.58	4.22	0.549
	Con	20	24.94	4	
RCC	Sin	66	0.809	0.06	0.387
	Con	20	0.823	0.07	

TABLA 22

Edad =1					
Estadísticos del grupo					
	padre	N	Media	Desviación tip.	p
TAS	Sin	306	115.4	14	0.049
	Con	99	118.7	16	
TAD	Sin	306	76.92	10	0.34
	Con	99	78.03	10	
GLUC	Sin	306	96.37	52	0.148
	Con	99	104.7	42	
COL	Sin	306	212.5	41	0.729
	Con	99	214.2	50	
TRI	Sin	306	149.3	86	0.206
	Con	99	184.6	271	
IMC	Sin	306	26.88	4	0.001
	Con	99	28.4	4.4	
RCC	Sin	306	0.84	0.1	0.579
	Con	99	0.836	0.1	

TABLA 23

Edad 1					
Estadísticos del grupo					
	madre	N	Media	Desviación tip.	P
TAS	Sin	298	115.6	14.7	0.209
	Con	107	117.7	14.3	
TAD	Sin	298	76.93	10	0.397
	Con	107	77.9	10.3	
GLUC	Sin	298	98.35	56.2	0.969
	Con	107	98.57	23.7	
COL	Sin	298	214.2	43.2	0.306
	Con	107	209.2	43.8	
TRI	Sin	298	160.7	174	0.459
	Con	107	150.3	69.2	
IMC	Sin	298	26.97	4.05	0.022
	Con	107	28.03	4.22	
RCC	Sin	298	0.837	0.07	0.313
	Con	107	0.845	0.05	

TABLA 24

Edad =2					
Estadísticos del grupo					
	padre	N	Media	Desviación típ.	p
TAS	Sin	125	133.1	19	0.208
	Con	29	128.3	15	
TAD	Sin	125	84.34	10	0.61
	Con	29	83.28	10	
GLUC	Sin	125	106.1	39	0.681
	Con	29	109.3	39	
COL	Sin	125	233.4	51	0.644
	Con	29	228.7	35	
TRI	Sin	125	173.2	78	0.906
	Con	29	175.1	80	
IMC	Sin	125	28.3	4.2	0.067
	Con	29	30.03	5.9	
RCC	Sin	125	0.876	0.1	0.987
	Con	29	0.876	0.1	

TABLA 25

EDAD 2					
Estadísticos del grupo					
	Madre	N	Media	Desviación típ.	P
TAS	Sin	122	131.8	19.5	0.603
	Con	32	133.4	14.1	
TAD	Sin	122	84.08	10.2	0.881
	Con	32	84.38	9.73	
GLUC	Sin	122	104.2	31.8	0.115
	Con	32	116.3	57.3	
COL	Sin	122	232.7	50	0.93
	Con	32	231.8	42.5	
TRI	Sin	122	172.7	80.7	0.785
	Con	32	176.9	67	
IMC	Sin	122	28.35	4.67	0.148
	Con	32	29.67	4.21	
RCC	Sin	122	0.875	0.07	0.894
	Con	32	0.877	0.07	

## CONCLUSIONES:

Como ya se comento ampliamente, existe en la literatura múltiples estudios, sobre la fisiopatología de la diabetes, y se hace especial énfasis en los aspectos genéticos y hereditarios, que es importante profundicemos mas en ellos con la finalidad de entender por completo los resultados que obtuvimos en este estudio.

Para establecer el diagnóstico de daño o alteración de la glucosa de ayuno, intolerancia a la glucosa o diabetes, ya hemos concordado parcialmente con los parámetros marcados por la ADA en 1997, quedando claro que a partir de estos parámetros se dividieron y clasificaron a los sujetos aparentemente normales de los diabéticos.

Hacemos énfasis en la palabra **aparentemente** ya que como hemos corroborado, aun cuando los familiares de sujetos diabéticos se encuentran con datos bioquímicas, antropométricos y hemodinámicas en parámetros normales, hemos corroborado, que el tener el antecedente por si mismo es ya un factor de riesgo para presentar ciertas alteraciones, que en teoría y por lo descrito en la literatura, al enfrentarse a un medio ambiente de ciertas características, propicia el desarrollo de diabetes.

Es importante hacer notar, que estamos comparando 2 grupos de sujetos sanos, cuyo único parámetro diferente es tener o no familiares diabéticos, por lo que los datos encontrados se enfocan a diferenciar y establecer significancia en los datos presentados en ambos grupos, donde por mínima que sea esta, se ha encontrado amplia significancia estadística, aun cuando clínicamente están en su mayoría en parámetros normales, pero en conjunto, reflejan presencia de alteraciones por el simple hecho de tener un familiar Diabético.

En base a esto, consideramos como sujeto normal a aquel que al interrogatorio no se sabia diabético. Se considero con alteración de la glucosa de ayuno al que presentaba glucosa venosa igual o mayor 110 pero menor de 126, y como sujeto diabético al que presento glucosa de ayuno mayor de 126 (1,3), por lo que se toman en cuenta las recomendaciones del comité de expertos para la selección y toma de muestras así como para la interpretación de resultados (4).

Los parámetros que se tomaron en cuenta para el diagnóstico de alteración de glucosa postcarga en la fase 2 del estudio cuando presentaba glucosa mayor de 140 y menor de 200 a las 2 horas y como diabetes si la glucosa postcarga de 75grs de glucosa era mayor de 200.

Aun cuando se deben tomar en cuenta la presencia de parámetros clínicos, estos se encontraban totalmente ausentes en los pacientes con alguna alteración metabólica.

En estudios posteriores se valoraran niveles plasmáticos de insulina en las muestras tomadas para la clasificación, recordando que la diabetes tipo 2 inicialmente presenta pérdida de la primera fase de liberación de insulina, posiblemente por un mecanismo debido a la baja actividad de glucoquinasa como el primer paso del metabolismo intermedio en el aparato secretor de insulina, con una disminución importante del transporte de glucosa en la célula beta, con el consiguiente daño de la segunda fase de liberación de insulina dado por glucotoxicidad, poco o nulamente presente en los pacientes control y problema del protocolo.

La valoración posterior de la insulina nos permitirá conocer un marcador de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo 2, habiéndose encontrado que hay deficiencia en la insulina o resistencia a la misma con hiperinsulinemia antes de desarrollar diabetes al igual que alteraciones en familiares de primer grado (2), donde hay secreción impar, con disminución de la tirocina quinasa del receptor para insulina, con la consiguiente disminución en la actividad de la glucogenosintetasa, esto predominantemente en tejido muscular esquelético. De la misma manera (2), se encontró que a nivel hepático los familiares de pacientes diabéticos tienen un incremento en la producción de glucosa postprandial. La resistencia hepática a la glucosa esta caracterizada por una marcada disminución de la actividad de glucoquinasa e incremento catalítico en la conversión de sustratos de glucosa aun con presencia de insulina, por lo tanto hay sobreproducción de glucosa y bajo uso de la misma con hiperinsulinemia, por lo que como factor predictorio es recomendable.

Aún cuando no contemplamos estudios en niños, se ha comentado previamente que hay susceptibilidad genética para diabetes tipo 2 cuando se combinan obesidad y los genes necesarios en niños México-Americanos (5), en quienes se diagnóstica erróneamente diabetes tipo 1,

considerando ya el antecedente familiar como un parámetro importante en el diagnóstico diferencial entre DM tipo 1 y DM tipo 2.

Desde hace tiempo, se ha estudiado esta correlación genética de obesidad y diabetes y se han elaborado complicados estudios epidemiológicos, que lleven al entendimiento de la fisiopatología de una patología de distribución global y una prevalencia que varía de país a país y en diferencias con respecto a los grupos étnicos dentro de un mismo país y aún más dentro de los grupos étnicos se muestran diferencias al presentarse migración de los mismos.

Con este pensamiento hay evidencias que sugieren esta susceptibilidad genética para el desarrollo de diabetes (11), con factores ambientales que enmascaran la presencia de la patología y que dan énfasis a los factores ambientales como los desencadenantes de la patología basándose en parámetros como la modernización del estilo de vida, población urbana o rural, oportunidad de estudio, y grupo étnico de origen.

Son estos factores “enmascaradores”, lo que pueden en un inicio ocultar las verdaderas alteraciones metabólicas, es decir, que como corroboramos existen ligeras alteraciones metabólicas en los familiares de sujetos diabéticos que al enfrentarse a un medio ambiente adecuado, dejan de ser ligeras diferencias y pueden evolucionar a intolerancia a la glucosa y finalmente diabetes. El análisis comparativo del inicio clínico de diabetes con y sin familiares de primer grado con esta patología muestra que pacientes con familiares en primer grado con diabetes tratada con insulina en un inicio muestra interacciones genéticas y no genéticas que se manifiestan también según el ambiente al que se enfrente (10).

Los estudios epidemiológicos más comentados como el realizado en los indios Pima, y el comentado por Knowler previamente (7) habían establecido la incidencia en 3733 indios Pima de 5 años por un periodo de 10 años, con una prevalencia de 21.1% menor en niños que la reportada en adultos de más de 35 años, reportándose 19 veces mayor que la población blanca en Rochester Minnesota.

Por otro lado en México en 1991 (8) se reportó a la diabetes como un importante problema de salud con consecuencias médicas, sociales y económicas importantes, con un incremento en los 10 años previos donde un 3.5 a 12.7% de personas mayores de 65 tenían diabetes.

En estos parámetros la obesidad y la diabetes que han sido ampliamente relacionados muestran más por separado su propia agregación genética, pero se comenta que sujetos delgados que desarrollan diabetes tienen mayor susceptibilidad genética que los obesos que la desarrollan (9).

Si este es el caso se puede esperar alta prevalencia de DM tipo 2 en familiares de sujetos diabéticos con bajo índice de masa corporal. En este punto y observando los resultados obtenidos, pese a poderse encontrar en parámetros normales de índice de masa corporal, entre el grupo de familiares de diabéticos y familiares de no diabéticos, encontramos que no hay marcada diferencia con respecto a los valores obtenidos, pero si son estadísticamente significativos aunque no presenta alteraciones clínicamente patológicas, si se encuentran estas pequeñas diferencias que muestran 2 puntos importantes. El primero que en los sujetos que tienen el antecedente sin importar el índice de masa corporal al compararse con el grupo control si mostró diferencia estadística y el segundo punto es que posiblemente se encuentran estas características clínicas enmascaradas hasta presentarse el momento oportuno en que se manifiesten.

Por otro lado la presencia de diabetes tipo 2 en sujetos jóvenes no obesos, tiende a confundirse con diabetes tipo 1 (11), este es un parámetro no valorado en nuestro estudio, pero si comentado en la literatura.

El análisis genético enfocado a la función de la célula beta (12), se encaminan a evaluar el impacto de la historia familiar de diabetes tipo 2 en la función de la célula beta y determinan la relación entre esta función y la sensibilidad a la insulina. Encontrando en general que una historia familiar positiva y la sensibilidad a la insulina pero no la edad son factores que por separado afectan el desarrollo de diabetes y la respuesta de péptido-C a la carga de glucosa.

En este análisis genético, se han investigado la asociación de variantes en genes de Amilina, receptores para insulina, sustrato para receptor de insulina (IRS-1) y factor de coagulación V

con el desarrollo de diabetes tipo 2, reportando que la asociación entre Met985 en el gen de receptor de insulina y Arg972 del alelo de IRS-1 son factores predisponentes para el desarrollo de diabetes tipo 2 (13).

Todos estos estudios explican el por que la presencia de hiperinsulinemia puede anteceder de manera importante la presencia de Diabetes en un familiar en primer grado de sujetos diabéticos.

Si bien no se tomaron los niveles de insulina en los sujetos estudiados, en la primera fase de este estudio si se encuentra estadísticamente significativa la diferencia entre los sujetos familiares de diabéticos con respecto a los que no tienen este antecedente en el parametro de la glucosa.

De la misma manera en el inicio de este trabajo se manifestaron las alteraciones en lípidos, dando especial importancia a la presencia de niveles bajos de HDL, que aun cuando clinicamente no manifiestan alteraciones, tambien existen alteraciones evidentes estadísticamente, reflejandose una diferencia significativa en todo el perfil de lípidos, tanto en niveles de colesterol, triglicéridos LDL-c. Esto es importante recordando que los grupos que se estan comparando constan de sujetos aparentemente normales. Ya que aún en sujetos no diabéticos la resistencia a la insulina se ha asociado a un incremento en factores de riesgo cardiovascular (14) incluyendo dislipidemia, fibrinólisis alterada e hipertensión, esta última corroborada por las ligeras alteraciones pero significativas tanto en tensión arterial sistolica como diastolica encontradas durante el estudio, asociado como en el estudio de Haffner (14) y los comentados previamente con incremento total de triglicéridos, VLDL-c, VLDL-triglicéridos, fibrinogeno y glucosa de ayuno con correlación inversa a los valores de HDL-c.

En la reunión 59 la ADA (15) establece que:

1. Hiperglucemia asintomática(intolerancia a la glucosa de ayuno y diabetes no diagnóstica), se asocia a incremento de todas las causas de mortalidad por enfermedad cardiovascular independientemente a otros factores asociados individuales de la muerte por enfermedad cardiaca.

2. La hipertensión, especialmente la elevación de la presión arterial sistólica es fuerte y continuamente asociada con mortalidad asociada a diabetes y complicaciones de diabetes.
3. La enfermedad renal diabética subclínica la micro o macroalbuminuria incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2 independientemente asociado a otros factores de riesgo.

La diabetes y sus complicaciones cardiovasculares son asociados con limitaciones subclínicas en funciones fisiológicas básicas necesarias para las actividades cotidianas.

En general en la primera fase del estudio es más que evidente que existe las alteraciones que previamente se han inferido o reportado en los estudios ya comentados a lo largo del trabajo, sin embargo los resultados obtenidos en la segunda fase del trabajo, revelan datos estadísticos no concluyentes solo sugerentes de la influencia con respecto a cuál es el factor de riesgo más importante, si tener uno ambos padres diabéticos, pero en particular quien representa más riesgo, si el tener padre o madre diabética.

Tomando en cuenta los datos estadísticos reflejados en la segunda fase, en general se concluye que puede existir cierta alteración en Índice de Masa Corporal dada casi en todos los grupos, esto es dado en el grupo general por el antecedente paterno en el caso de los hombres, pero en el caso de las mujeres prácticamente es el antecedente paterno el que influye en el índice de masa corporal de manera más importante en los 3 grupos de edad, en menores de 30 años con  $p=0.002$ , en los de más de 30 y menos de 50 con  $p=0.001$  y en los de más de 50 años con  $p=0.067$ , por lo que fue más evidente la influencia en el grupo intermedio de edad.

Sin embargo el antecedente materno es el que refleja datos más importantes e interesantes, cuyos parámetros no se encuentran reflejados de manera precisa en la literatura, debiendo en un futuro ampliar más el estudio con respecto a este factor de riesgo, como el hereditario de más importancia.

Esto es dado a que en los resultados se encuentra que también en el grupo general influye en las alteraciones de índice de masa corporal con  $p=0.006$ , pero quizá el dato más interesante es el

encontrado en su influencia en sujetos masculinos menores de 30 años con respecto a los niveles de glucosa con una  $p=0.002$ , y con influencia superior en índice de masa corporal en sujetos entre los 30 y 50 años de edad con  $p=0.02$  y por arriba de los 50 años de  $p=0.088$ .

En el grupo de hombres con madre diabética también existe esta influencia en niveles de glucosa con valores en menores de 30 años con  $p=0.038$  y entre los 30 y 50 años con valor de  $p=0.021$ .

En mujeres por otro lado cuando tienen el antecedente de madre diabética, aparentemente este como factor de riesgo, solo altera el índice de masa corporal en el grupo general con  $p=0.033$ , aparentemente por mayor relevancia en el grupo 1 de edad ( $p=0.022$ ).

En general y para los datos reflejados durante el trabajo, es indispensable entonces el conocer como interviene toda la información genética y las alteraciones moleculares para el desarrollo de obesidad y de Diabetes.

Ya se ha comentado en este rubro molecular la presencia de alteraciones genéticas encontrada en México-americanos (16), con énfasis en la presencia de leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), Neuropeptido Y (NPY), receptor 1 de neuropeptido Y (NPYR1), Péptido semajante a glucagón 1 (GLP-1), receptor para péptido semajante a glucagón-1 (GLP-1R), Proteínas desacopladoras, especialmente la 1 (UCP-1).

Es invariable sin embargo la influencia del medio ambiente para el desarrollo de ambas patologías (17), encontrando básicamente que una reducción de peso de 0 a 2 años reduce el riesgo de desarrollo para diabetes.

Estas alteraciones en el estilo de vida que se favorecen por el sedentarismo, funcionan como mecanismo disparados a las condiciones genéticas preexistentes, como alteraciones en la proteína de Mahogany (18), la cual ha mostrado que su supresión suprime los fenotipos fenotípicos, incluyendo obesidad, y ratón Agouti, con importancia a nivel del núcleo ventromedial hipotalámico, suprimiendo básicamente la dieta que ocasiona obesidad, su estructura molecular sugiere que se trata de un importante receptor transmembrana.

Por otro lado recordemos que el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), limita la expresión de leptina en tejido adiposo.

Los genes más estudiados hasta el momento son los *agouti/fat/tubby/obese* y diabetes. El Gen *Agouti* actúa como un antagonista para miembros del receptor de la melanocortina (específicamente MCR-4), por lo que la expresión inadecuada termina con el desarrollo del fenotipo obeso.

El receptor para MCR-4, se expresa en núcleos cerebrales involucrados en el control neuroendocrino y autonómico del balance de energía.

La mutación *fat/fat*, con cambio de serina por prolina en carboxipeptidasa E resulta en un proceso defectuoso de la prohormona, y aun cuando existe hiperinsulinemia, es común que el proceso defectuoso de la proopiomelanocortina (POMC), sea la mayor causa de obesidad.

El gen *Obese* produce leptina, el ratón *db/db* (diabetes) es obeso y desarrolla diabetes por mutación en el receptor de leptina, es decir una molécula truncada sin señal de dominio citoplasmático.

En este papel, el FNT-alfa, funciona como adipostatina producido en adipocitos, inhibiendo la actividad de lipoproteína-cinasa, reduciendo la cantidad de ácidos grasos como sustrato para la síntesis de triglicéridos, la ausencia de la actividad de la fosfodiesterasa insulina-inducida permitiría la actividad de la lipasa hormona sensible con la resultante lipólisis.

El FNT-alfa, inhibe la diferenciación de adipocitos y reduce la masa grasa tanto en volumen celular como en número de células. Para ello es necesaria la presencia de los TNF-R1, el cual se encuentra negativo en los obesos.

Por otro lado en TNF-alfa, estimula a la leptina, limita el tejido adiposo inicialmente por inhibición de la diferenciación de los preadipocitos, actuando como anorexígenicos de corta duración.

Tomando en cuenta todos los resultados obtenidos y los datos bibliográficos reportados podemos decir que con respecto al antecedente de familiares diabéticos de primer grado en sujetos no diabéticos éste es por si mismo un factor de riesgo debido a:

1. Los sujetos con familiares en primer grado diabéticos, estadísticamente tienen alteraciones metabólicas significativas caracterizadas por.
  - a. Aumento en niveles de glucosa con respecto a grupo control.
  - b. Aumento de los niveles de colesterol respecto a los grupos control.
  - c. Aumento en los niveles de triglicéridos, respecto al grupo control.
  - d. Aumento de los niveles de lipoproteínas de baja y de muy baja densidad.
  - e. Disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad con respecto al grupo control.
2. Los sujetos con familiares en primer grado diabéticos, estadísticamente tienen alteraciones hemodinámicas significativas caracterizadas por.
  - a. Aumento en los valores de tensión arterial sistólica respecto a los grupos control.
  - b. Aumento en los niveles de tensión arterial diastólica respecto a los de grupo control
3. Los sujetos con familiares en primer grado diabéticos, estadísticamente tienen alteraciones somatométricas significativas caracterizadas por.
  - a. Aumento en valores de índice de masa corporal respecto a controles
  - b. Aumento de valores de la relación cintura-cadera con respecto a valores normales estos no se muestran estadísticamente significativos aún divididos por sexo.
4. Con respecto a valorar que familiar en primer grado (padre o madre) representa mayor factor de riesgo, encontramos que.
  - a. Padre diabético, representa factor de riesgo tanto para hombres como mujeres con respecto a índice de masa corporal.
  - b. Madre diabética representa factor de riesgo en ambos sexos en casi todos los grupos de edad en el índice de masa corporal, representando un factor de riesgo

estadísticamente significativo en los valores de glucosa en hombres no diabéticos con este antecedente en los 3 grupos de edad, predominio entre los 30 y 50 años.

Con los anteriores datos encontramos que se cumplen los objetivos planteados en un inicio y aunado a esto, surgen datos interesantes que podrían motivar en un futuro a estudios más encaminados a estudiar la genética familiar especialmente la materna como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, especificando cuál sería esa alteración genética hereditaria, y la manera en que estos se heredan.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1999;22:s5-s19.
2. Mahler RJ, Adler ML. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Clin Endocrinol metab* 1999;84:1165-1171
3. American Diabetes association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*;22:s20-s23.
4. American Diabetes association. Test of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*;22:s20-s23.
5. Neufeld N D, Raffel L R, Landon Ch, Chen Y-D, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican American youth. *Diabetes Care* 1999;21:80-86
6. Zimmet P. Type 2 (non insulin dependent) diabetes an epidemiological overview. *Diabetologia* 1982;22:399-411.
7. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller H. Diabetes Incidence and prevalence in Pima Indians. a 19-fold greater incidence than in Rochester Minnesota. *Am J Epidemiol*;108:497-505.
8. Zarate A. Diabetes mellitus in Mexico. *Diabetes Care* 1991;14:672-675.
9. Hanson RL, Pettitt D J, Bennett P H, Narayan KMV, Fernández R. Familial relationships between obesity and NIDDM. *Diabetes* 1995;44:418-422

10. Dahlquist GG, Mustonen LR. Clinical onset characteristics of familial versus nonfamilial cases in large population based cohort of childhood-onset diabetes patients. *Diabetes Care* 1995;18:852-854.
11. Bruno G, De Salvia A, Arcari B, Borra M, Grosso N, Carta Q. Clinical, immunological, and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30-54 years Piedmont study group for 'diabetes epidemiology. *Diabetes Care* 1999;22:50-55.
12. Alford FP, Heenriksen JE, Rantzaa C, Vaag A, Hew LF, Ward GM. Impact of family history of diabetes on the assessment of beta-cell function. *Metabolism* 1998;47:522-528.
13. Hart LM, Stolk RP, Dekker JM, Nijpels G, Grobbee DD, Heine RJ. Prevalence of variants in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. The Rotterdam study and the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1002-1006.
14. Haffner S M, Mykkanen L, D'Agostino R, Russell T, Howard B, Rewes M. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes care* 1999;44:562-568.
15. American Diabetes Association's 59<sup>th</sup> scientific session June 1999. Fuente Internet medscape ([www.medscape.com](http://www.medscape.com))
16. Bray MS, Boerwinkle E, Harris CL. Linkage analysis of candidate obesity genes among the Mexican-American population of Starr County, Texas. *Genet Epidemiol* 1999;16:397-411.
17. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Poley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes care* 1998;21:350-9.
18. Nagle DL, McGrail SH, Vitale J, Woolf EA, Dussault BJ, DiRocco L. The Mahogany protein is a receptor involved in suppression of obesity. *Nature* 1999;398:148-52.