



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS:

*"Concordancia entre los distintos criterios diagnósticos de
Diabetes Mellitus en pacientes de reciente diagnóstico"*

PRESENTA EL ALUMNO

Dr. Diego Espinoza Peralta

Residente de Endocrinología

TUTOR

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Juan A Rull Rodrigo
Profesor titular del curso de Endocrinología

Dr. Francisco J Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis representa la suma del esfuerzo realizado durante los 2 años del curso de especialización en Endocrinología, una de las etapas más importantes en mi formación de médico y uno de mis sueños.

Siempre habrá algo que recordar, experiencias agradables y a veces malos momentos, pero al final, todos y cada uno de ellos me enriquecieron intelectual y humanamente.

Quiero agradecer a mis maestros, que en muchos casos dejaron de serlo, para convertirse en verdaderos amigos, me ayudaron a seguir adelante con sus consejos y dedicando parte de su valioso tiempo a mi enseñanza, demostrando un verdadero amor a su profesión. Siempre les estaré agradecido y ese tiempo invertido no será en vano, porque llevo conmigo lo mejor de ustedes.

Agradezco a mis padres y amigos porque me brindaron herramientas para enfrentar el futuro, porque su apoyo, me ha llevado a creer que siempre habrá una forma de salir adelante.

Gracias además a mis padres por haberme dado la oportunidad de elegir, gracias por el conocimiento, por las experiencias y por no destruir mis sueños. Porque la lección más importante que he aprendido es que puedo lograr todo lo que me propongo, mediante el esfuerzo, dedicación y perseverancia, a pesar de las situaciones o personas injustas.

Dedico esta tesis a mi hija Daphne Tais, la personita más importante en mi vida; le has dado otro sentido a mi vida personal y profesional, me motivas a ser cada día mejor y siempre he pensado que es mágico como alguien tan pequeña como tú puede hacerme sentir algo tan gigantesco. Siempre serás mi Tais “la más bella”.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen | 1 |
| Marco teórico | 2 |
| <i>Epidemiología</i> | 2 |
| <i>Diagnóstico de Diabetes Mellitus</i> | 2 |
| <i>Hemoglobina glucosilada</i> | 4 |
| <i>Variaciones étnicas en determinación de hemoglobina glucosilada</i> | 6 |
| Planteamiento del problema | 8 |
| Justificación | 9 |
| Hipótesis y Objetivos | 10 |
| Diseño metodológico | 11 |
| <i>Pacientes</i> | 11 |
| <i>Criterios de inclusión</i> | 11 |
| <i>Criterios de exclusión</i> | 12 |
| <i>Definiciones operativas</i> | 12 |
| Análisis estadístico | 13 |
| Consideraciones éticas | 14 |
| Resultados | 15 |
| Conclusiones | 19 |
| Bibliografía | 21 |

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la alteración metabólica más común, y se asocia a complicaciones graves, tales como enfermedad cardiovascular, pie diabético, insuficiencia renal, retinopatía y neuropatía tanto autonómica como periférica. Durante décadas, el diagnóstico de DM estuvo basado solamente en los valores de la glucosa, ya sea en ayuno (GPA) o posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra (PTGO). Desde mediados del año pasado se ha recomendado el uso de hemoglobina glucosilada (HbA1c) como herramienta diagnóstica para DM, con mención de precaución en ciertos países en vías de desarrollo por correlación incompleta. Su grado de concordancia no ha sido explorada en México.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio transversal, retrolectivo, descriptivo de pacientes a los cuales se les hubiera realizado una prueba de tolerancia a la glucosa, y hemoglobina glucosilada en el mismo momento. Se realizó prueba de Kappa.

Resultados: Se revisaron 703 registros de pacientes, de estos, 91 (65 mujeres y 26 hombres) cumplían con los criterios de inclusión. Se encontró hipertrigliceridemia en el 52.3% de las mujeres y en el 53.84% de los hombres, hipercolesterolemia en el 40% y 44.4% respectivamente. El grado de concordancia más allá del azar para diagnóstico de DM de GPA y PTGO fue de $\kappa = 0.390$ ($p < 0.001$), para GPA y HbA1c fue de $\kappa = 0.227$ ($p = 0.001$) y de 0.203 ($p = 0.001$) para PTGO y HbA1c. Interesantemente, existió un grupo de pacientes (20%) que cumplían criterio diagnóstico para DM por HbA1c, pero que eran sanos tanto por GPA como por PTGO.

Conclusiones: En este estudio demostramos que el grado de concordancia para los distintos métodos, aunque estadísticamente significativa, es muy baja para lo deseable en una prueba diagnóstica, ante tal grado de discordancia, no es posible realizar cálculos de rendimiento diagnóstico sin tener una evaluación de retinopatía diabética, ya que aparentemente, la HbA1c diagnostica un mayor número de pacientes con DM, pero no es posible establecer cuales de estos pacientes son falsos positivos. Estos datos requieren una investigación más a fondo en nuestra población. No se recomienda el uso de HbA1c para diagnóstico de DM o de prediabetes en nuestra población.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la alteración metabólica más común, y se asocia a complicaciones graves, tales como enfermedad cardiovascular, pie diabético, insuficiencia renal, retinopatía y neuropatía tanto autonómica como periférica. Afecta actualmente a más de 171 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 366 millones en 2030. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo, una explicación probable a este fenómeno se podría atribuir al incremento en la obesidad, disminución de la actividad física y cambios en la calidad de la alimentación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2000 había más de 2 millones de mexicanos con diabetes y para el 2030 se esperan más de 6 millones con esta enfermedad (1). Esto constituyó un costo para el sistema de salud mexicano en el 2005 de más de 317 millones de dólares, lo cual representa una gran carga económica para un país considerado de ingresos medios (2).

La prevalencia e incidencia de la DM2 en México es de las más altas a nivel mundial, y ocupa un lugar preponderante entre las causas de morbilidad y mortalidad (3); según los datos de la Secretaría de Salud, las causas de muerte registradas en 2,004 fueron 62,201 relacionadas directamente con la diabetes mellitus (para una tasa de 59/100,000 habitantes) y ocuparon el 13.2% del total de muertes (4), sin contar todas aquellas enfermedades en donde la DM2 tiene un papel preponderante, pero que no se reporta como causa de muerte directa, que podría incrementar hasta en un 30-35% a la DM2 como causa relacionada directamente con cada muerte, con incremento de tasa a 100-120/100,000 habitantes.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

Durante décadas, el diagnóstico de DM estuvo basado solamente en los valores de la glucosa, ya sea en ayuno (GPA) o posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra (PTGO). En 1997, el primer Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus revisó los criterios diagnósticos (5), utilizando las asociaciones observadas entre GPA y la presencia de retinopatía como factor clave

para identificar el umbral de glucosa que incrementaba el riesgo de tener complicaciones específicas de DM. (Tabla I)

TABLA I.- Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus (1997)

1.- Síntomas de diabetes más una concentración plasmática de glucosa casual $\geq 200\text{mg/dL}$
***Casual se define como cualquier hora del día, sin importar el tiempo desde el último alimento. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.**

2.- Glucosa plasmática en ayuno $\geq 126\text{ mg/dL}$. Ayuno definido como un periodo de al menos 8 horas sin ingesta calórica.

3.- Glucosa plasmática a las 2 horas $\geq 200\text{ mg/dL}$ durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La prueba debe de ser realizada según la descripción de la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deben de ser confirmados por una prueba repetida en un día diferente. La realización de CTGO no se recomienda para uso clínico de rutina.

La medición de HbA1c es una práctica común, que se utiliza como marcador de glucemia crónica, reflejando un promedio de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante un periodo de tiempo de 2-3 meses. Por lo tanto, juega un papel importante en el manejo del paciente con DM, dado que se correlaciona bien tanto con complicaciones micro como macrovasculares. Hasta antes de la mitad del año pasado, no se recomendaba el uso de HbA1c para el diagnóstico de diabetes, en parte debido a que no existía una estandarización y regulación de la certificación que permitía extender una licencia a los laboratorios para la realización del ensayo. Sin embargo, se considero que ya se contaba con métodos estandarizados en los Estados Unidos (National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP) y en la mayor parte de los países europeos de forma generalizada y que sus resultados podrían ser utilizados en varias poblaciones del mundo. Debido a esto, y posterior a una revisión extensiva de evidencia epidemiológica la American Diabetes Association: ADA, y la European Association for the Study of Diabetes: EASD recomendaron el uso de HbA1c para diagnóstico de DM, con un punto de corte de 6.5%. Se consideró un punto de corte de 6.5% debido a que este nivel se asocia con un punto de inflexión para la prevalencia de retinopatía, de forma similar como se determinaron los puntos de corte para GPA y PTGO. Solo se menciona que se debe de tener precaución en ciertos países en desarrollo y en algunos individuos en los cuales no existe correlación completa,

particularmente en pacientes con hemoglobinopatías, en quienes solamente se deben de utilizar los criterios de DM previamente establecidos. Ver TABLA II

TABLA II.- Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus (2009)

| |
|---|
| 1.-HbA1c \geq6.5%. La prueba debe de ser realizada en un laboratorio que utilice un método que sea certificado por la NGSP y estandarizado al ensayo de DCCT. |
| 2.- Glucosa plasmática en ayuno \geq 126 mg/dL. Ayuno definido como un periodo de al menos 8 horas sin ingesta calórica. |
| 3.- Glucosa plasmática a las 2 horas \geq 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La prueba debe de ser realizada según la descripción de la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. |
| 4.- Síntomas de diabetes más una concentración plasmática de glucosa casual \geq 200mg/dL *Casual se define como cualquier hora del día, sin importar el tiempo desde el último alimento. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable. |
| En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deben de ser confirmados por una prueba repetida en un día diferente. La realización de CTGO no se recomienda para uso clínico de rutina. |

En nuestra práctica cotidiana en México, nos encontramos con otro problema al momento de realizar y considerar estos criterios diagnósticos expandidos, ya que no se tiene un control de calidad o un organismo que se encargue de verificar que los laboratorios del sector privado tengan la calidad y la certificación que la ADA y EASD dan por hecho.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La hemoglobina se encuentra en los eritrocitos, y es crítica para el transporte y entrega normal de oxígeno a los tejidos. Es un tetrámero compuesto por 4 cadenas de globina, dos cadenas α compuestas de 141 aminoácidos y dos cadenas β , de 146 aminoácidos que se unen a cuatro grupos heme, cada uno de ellos conteniendo un átomo de hierro. La hemoglobina glucosilada, o A1, representa una modificación post-traducciona de la hemoglobina A, formada por la unión covalente de glucosa u otros azúcares a la hemoglobina. La hemoglobina A1c (HbA1c) está compuesta por la unión de glucosa a la valina N-terminal de la cadena b de la globina.

Se han descrito anomalías de la hemoglobina clínicamente importantes, incluyendo las hemoglobinopatías por cambios estructurales, en las cuales una

mutación altera la secuencia de aminoácidos de la globina y altera sus propiedades fisiológicas; los síndromes de talasemia, en los cuales la mutación altera la síntesis de la globina y resulta en microcitosis e hipocromía, y las hemoglobinopatías adquiridas; en las cuales la hemoglobina se encuentra químicamente alterada. Ejemplos de estas últimas incluyen la carboxihemoglobina, asociada con el tabaquismo; carbamilhemoglobina, asociada con uremia; acetilhemoglobina, asociada con el consumo de grandes cantidades de aspirina, entre otras.

En 1958, Allen y sus colegas describieron por primera vez a la hemoglobina A1 como una de las formas que podían ser separadas por cromatografía de intercambio de cationes (6). En 1968, Rahbar, reconoció que la HbA1c representaba una forma glucosilada de hemoglobina que se incrementaba en diabetes (7), y, en 1976, Koenig y colaboradores, sugirieron que, dado que la HbA1c se formaba de forma lenta por mecanismos no enzimáticos, la tasa de conversión era directamente proporcional a la concentración de glucosa del ambiente, y que podría ser un indicador útil de la tolerancia a la glucosa y la regulación de la glucosa en diabetes (8,9).

Se han utilizado diferentes abordajes para la medición de HbA1c en la práctica clínica. Estos incluyen cromatografía líquida de alto desempeño con intercambio iónico, inmunoensayos, afinidad a borato y métodos enzimáticos. En un intento para estandarizar los métodos y para reducir la variación entre ellos, la Asociación Americana para Química Clínica (AACC por sus siglas en inglés) estableció un programa nacional de estandarización de glucohemoglobina en 1996 (10). El propósito fue el de estandarizar los resultados de las pruebas de glucohemoglobina como equivalente a los valores de HbA1c del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Cada año, el Colegio Americano de Patólogos, evalúa la comparabilidad de los valores entre los diferentes métodos con los valores de HbA1c. Esta iniciativa, ha resultado en una mejoría sustancial en la comparabilidad de los ensayos y ha mejorado la confiabilidad y precisión. Sin embargo, es claro que un número de factores, incluyendo las hemoglobinopatías estructurales, síndromes de talasemia y alteraciones químicas de la hemoglobina, pueden dar elevaciones o disminuciones espurias de HbA1c de forma independiente a la glucemia.

Cualquier condición que disminuye la vida media del eritrocito disminuirá falsamente a HbA1c, independientemente del método que se utilice (11). EL impacto de las hemoglobinopatías estructurales depende del proceso patológico involucrado y del ensayo utilizado.

La uremia, hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia, etilismo crónico, ingesta crónica de salicilatos y el consumo de vitamina C han sido reportadas como condiciones que interfieren con algunos métodos de medición, con resultados falsamente elevados, y en el caso de la vitamina C, también con reporte de disminuciones falsas (12). La deficiencia de hierro, la cual puede llegar a afectar hasta el 20% de las mujeres menstruales, y a muchas mujeres embarazadas (13) ha sido reportada como causa de elevación de HbA1c, debido a alteración en la estructura de la molécula de hemoglobina y haciéndola fácilmente glucosilable (14)

En resumen, los métodos de determinación de HbA1c es altamente influenciado por múltiples factores, algunos de ellos difíciles de identificar en la práctica clínica diaria.

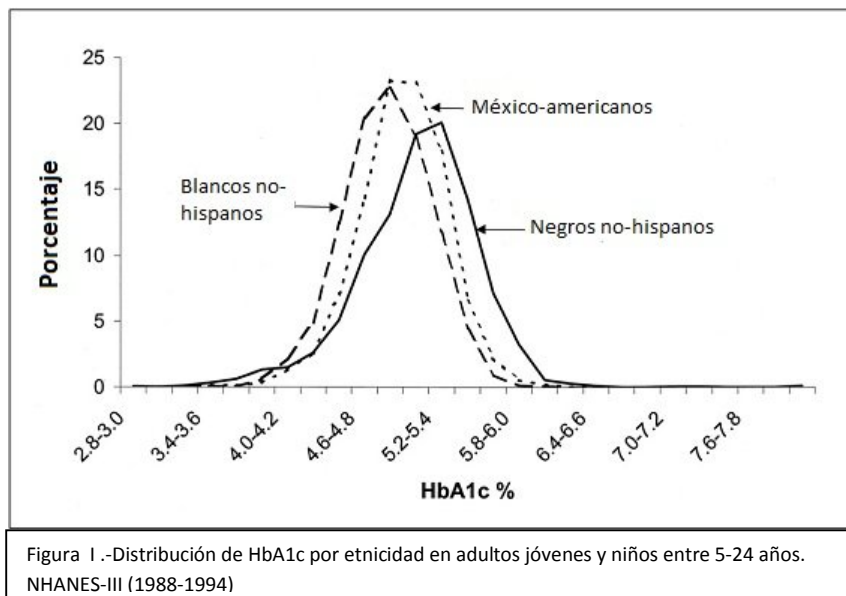
VARIACIONES ÉTNICAS EN LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

A pesar del reconocimiento de las interferencias conocidas de los métodos, las iniciativas para mejorar la estandarización de los mismos, y estudios para definir la relación entre la glucosa sérica y HbA1c, factores independientes a la glucemia pueden contribuir a la varianza de HbA1c entre los individuos. Y a pesar de que los niveles de HbA1c varían poco a lo largo del tiempo, entre las mismas personas sin diabetes, varían considerablemente entre distintos individuos (15-17).

Entre los individuos sin diabetes, solo aproximadamente un tercio de la varianza en los niveles de HbA1c es explicado por las mediciones de glucemia (15).

Esta observación sugiere que otros factores deben de intervenir para producir la variación en los niveles de HbA1c. Dentro de estos factores se incluyen al sexo femenino, hormonas sexuales, distribución de grasa visceral y genéticos (18-20). Las diferencias étnicas y raciales en HbA1c han sido descritas en poblaciones sin diabetes,

que no parecen ser explicadas por diferencias en la glucemia. Entre los participantes jóvenes sin diabetes en el NHANES-III, Saadine y colaboradores (21) analizaron los valores de HbA1c antes y después de ajustar por edad, sexo, educación y peso. Estos investigadores encontraron diferencias en la distribución de HbA1c entre blancos no-hispanos, México-americanos y negros no-hispanos, con cambios en la distribución tanto para México-americanos y negros no-hispanos a niveles más elevados en comparación con los blancos. Figura I.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un creciente entusiasmo para utilizar a la hemoglobina glucosilada como una herramienta tanto de diagnóstico como de escrutinio para diabetes. A pesar de que HbA1c provee una medición integrada de glucemia que es menos susceptible de una modificación a corto plazo que la glucosa en ayuno y su utilidad para seguimiento del tratamiento en los pacientes con diabetes, es imperativo que se definan los factores no glucémicos que afectan los ensayos antes de que se generalice en el resto del mundo. Es de especial importancia el hecho de que no se tiene un control en México acerca de la calidad de los ensayos en los diferentes laboratorios, principalmente en los llamados “económicos”. Se necesitan estudios adicionales para determinar esto. Así mismo, existe una necesidad de poder determinar el grado de concordancia entre los distintos criterios diagnósticos, esto último no había sido determinado en nuestro Instituto.

JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades con mayor prevalencia en nuestro país, asociado con una mayor morbi-mortalidad. Dentro del Instituto, la Clínica de Diabetes comprende una de las consultas que mayor número de pacientes tiene.

Existe actualmente confusión acerca de la utilidad y grado de correlación que tienen los diferentes criterios diagnósticos para el diagnóstico de DM.

El poder cuantificar el grado de concordancia en nuestro medio nos permitirá tener una postura acerca del papel de HbA1c en el diagnóstico temprano de diabetes mellitus.

HIPOTESIS NULA

- No existe concordancia significativa entre glucosa en ayuno, curva de tolerancia a la glucosa oral y hemoglobina glucosilada en el diagnóstico de diabetes mellitus.

OBJETIVO PRINCIPAL

- Cuantificar y describir el grado de concordancia entre los criterios diagnósticos de diabetes mellitus de la actualidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir otras anormalidades metabólicas en los sujetos con diagnóstico reciente de diabetes mellitus.
- Describir el grado de acuerdo de los diferentes métodos de diagnóstico en categorías de riesgo para diabetes mellitus.
- Describir la prevalencia encontrada de diabetes y riesgo a diabetes con los diferentes métodos diagnósticos.

DISEÑO METODOLÓGICO

- Tipo de Estudio: Transversal.
- Selección: No aleatoria.
- Intervención del Investigador: Observacional.
- Grupo de comparación: Descriptivo.
- Tipo de grupo de comparación: Paralelo.
- Tipo de asignación: No aleatoria.
- Seguimiento: Transversal.
- Dirección del seguimiento: Transversal.
- Medición de variables: Abierta.
- Fuente de datos: Retrolectiva.

PACIENTES

Se revisaron los registros electrónicos de todos aquellos pacientes a los cuales se les realizó una curva de tolerancia a la glucosa oral en el laboratorio del INCMNSZ. De enero 2010 a Junio 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Hombres y mujeres.
- Determinación simultánea de PTGO y HbA1c en el laboratorio central y laboratorio de endocrinología del INCMNSZ respectivamente.
- Sujetos normales, glucosa normal en ayuno y diabetes mellitus de reciente diagnóstico.
- Ser paciente con registro del INCMNSZ.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Que no tenga las 2 mediciones de glucosa en la PTGO.
- Estar tomando algún medicamento que disminuya la resistencia a la insulina (biguanidas y/o tiazolinedionas).
- Diagnóstico previo de diabetes mellitus.
- Enfermedad tiroidea de cualquier tipo.
- Hipertransaminasemia.
- Elevación de creatinina por arriba de 1.5 mg/dL.
- Anemia de cualquier tipo.

DEFINICIONES OPERATIVAS:

- Edad: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio. Variable cuantitativa discreta.
- Triglicéridos: Niveles de triglicéridos en suero, medidos en mg/dl mediante un kit comercial (Beckman Coulter). Variable cuantitativa continua.
- Colesterol y subfracciones: Niveles de colesterol LDL en suero, medido en mg/dl, mediante un kit comercial (Beckman Coulter). Variable cuantitativa continua
- HbA1c: porcentaje de glucosa unida covalentemente a la hemoglobina, estimada a través cromatografía de líquidos de alto desempeño (Bio-Rad, Hércules, CA: que proporciona valores trazables a los obtenidos en el estudio DCCT y es considerado como el método estándar de oro para la medición de la Hba1c). Variable cuantitativa continua.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó estadística descriptiva para conocer las características generales demográficas y de laboratorio de los distintos grupos. Se analizó según correspondía mediante T de Student, U de Mann-Whitney.
- Se cuantificó el grado de concordancia mediante Coeficiente Kappa de Cohen o Fleiss.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación y a la declaración de Helsinki.
- No representa costos adicionales para los pacientes, al tratarse de un estudio retrolectivo.
- Se respeta la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes, éstos se identificarán por clave y su identidad no será divulgada.
- Según la Ley General de Salud es un estudio de riesgo mínimo en relación a la punción venosa.

RESULTADOS

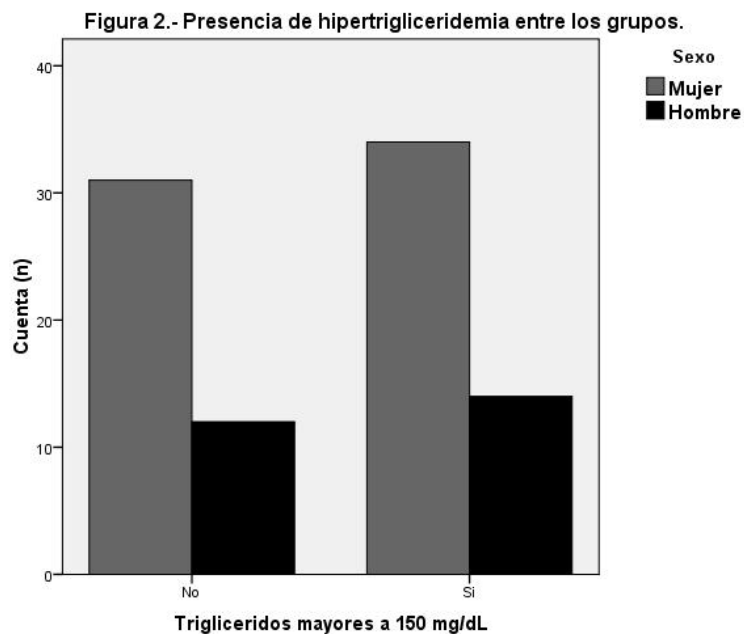
Se revisaron un total de 703 registros de pacientes a los cuales se les realizó una PTGO, entre Enero y Mayo de 2010. De estos, 91 cumplían con los criterios de inclusión. Sus características están resumidas en la Tabla III.

Tabla III.- Características generales de los sujetos.

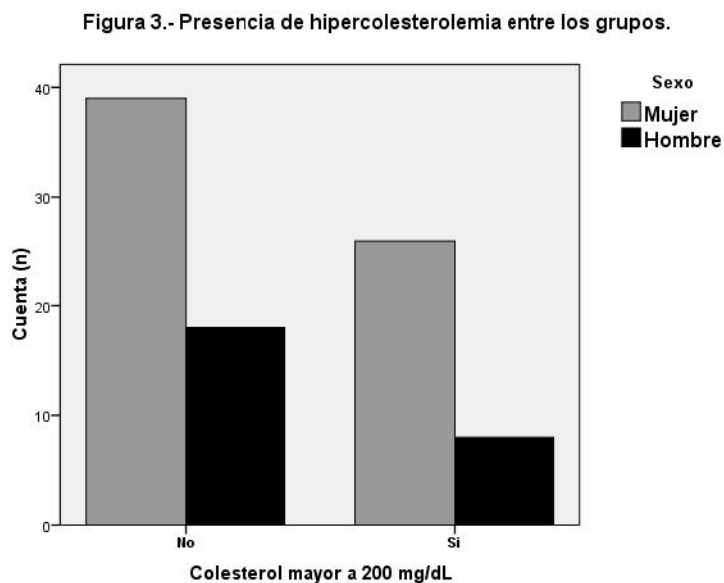
| | Total | Mujeres | Hombres | p \forall |
|---|----------------------|-------------------|--------------------|-------------|
| N (%) | 91 (100) | 65 (71.43) | 26 (28.57) | |
| Edad η (años) | 47.99 \pm 16.19 | 47.6 \pm 15.57 | 49 \pm 17.99 | 0.716 |
| Glucosa basal ϵ (mg/dL) | 100 (90-106) | 98.5 (90-104) | 101 (92-107.5) | 0.241 |
| Glucosa 2 hrs ϵ (mg/dL) | 133.5 (114.75-165.5) | 131 (118-160) | 142 (91.5-164) | 0.838 |
| HbA1c ϵ (%) | 6.0 (5.47-6.5) | 6.0 (5.58-6.43) | 5.75 (5.35-6.85) | 0.929 |
| Triglicéridos ϵ (mg/dL) | 151 (114-229) | 150 (117-224.5) | 167 (107.5-234) | 0.660 |
| Colesterol total ϵ (mg/dL) | 189 (157-222) | 191.5 (163-221.5) | 179 (145-207) | 0.082 |
| HDL-Colesterol ϵ (mg/dL) | 40 (35-50) | 40 (35.25-50.75) | 38 (29-45) | 0.079 |
| LDL-Colesterol ϵ (mg/dL) | 110.8 (89.9-133.7) | 118.6 (97.8-134) | 102.8 (80.8-113.7) | 0.067 |
| η: Descrito en media \pm desviación estándar, ϵ: Descrito en mediana e intervalo intercuartilar, \forall: T de Student o U de Mann-Whitney según correspondiera. | | | | |

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las variables analizadas, aunque hubo una tendencia a la significancia a mayor nivel de Colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol en mujeres.

Se encontró hipertrigliceridemia (>150 mg/dL) en 48 personas (52.74%) del grupo total, de estos, 34 (52.3%) correspondían a mujeres y 14 (53.84%) al grupo de hombres. Sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.894$) (Figura 2).

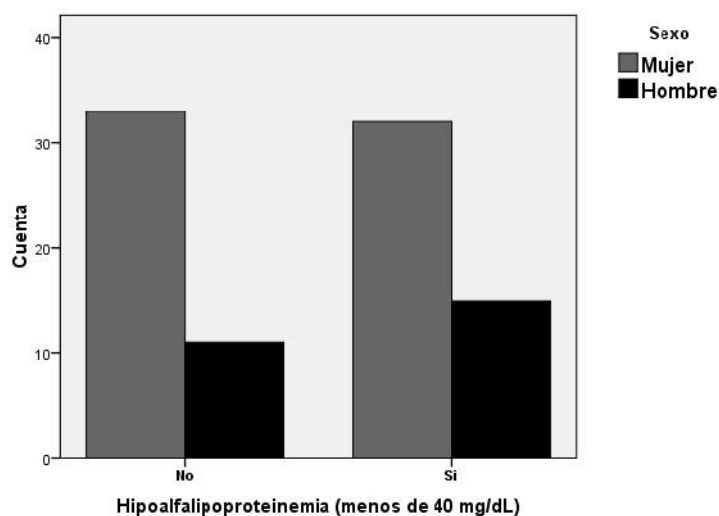


La presencia de hipercolesterolemia se documento en 34 (37%) del total de los pacientes. De estos, 26 (40% del grupo) eran mujeres y el resto (n=8, 44.4%) hombres (p=0.411). Figura 3.



Por otra parte, se encontró hipoalfalipoproteinemia en el 51.53% del total de los pacientes, 49.23% de las mujeres y en el 57.69% de los hombres (p=0.466). Figura 4.

Figura 4.- Presencia de hipoalfalipoproteinemia.



Se realizó una prueba kappa de Cohen para cuantificar el grado de concordancia de los diferentes métodos para el diagnóstico de diabetes.

Se diagnosticaron varios sujetos con diabetes de reciente diagnóstico. El número de casos nuevos fue: (Tabla IV)

Tabla IV.- Número y prevalencia de sujetos con diabetes mellitus de reciente diagnóstico.

| | GPA | PTGO 2 hrs | HbA1c |
|--------------------|----------|------------|------------|
| Casos nuevos n (%) | 4 (4.39) | 10 (10.98) | 25 (27.47) |

GPA: glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL, CTGO 2 hrs: Valor de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL 2 horas posterior a una carga de glucosa de 75 gr, HbA1c: valor $\geq 6.5\%$.

Cuando se compararon glucosa plasmática en ayuno con el valor a las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa los resultados fueron los siguientes:

Valor de concordancia más allá del azar para diagnóstico de DM (Kappa de Cohen) : 0.390 ($p < 0.001$)

En cuanto a la presencia o ausencia de diabetes utilizando GPA y HbA1c, la concordancia kappa fue de 0.227 ($p = 0.001$), y de 0.302 ($p = 0.001$) cuando se compararon CTGO y HbA1c.

Se utilizó posteriormente Kappa de Fleiss para determinar el grado de concordancia en todas las categorías diagnósticas de cada una de las pruebas (normal, riesgo y diabetes), con el siguiente resultado. (Tabla V)

La concordancia encontrada está muy por debajo del 100%, como lo establece la ADA, pero no especifican el grado del mismo entre los distintos criterios diagnósticos. Llama la atención el hecho de que aparentemente el mayor grado de

concordancia se encuentra en las categorías de riesgo de diabetes mellitus, pero solo con glucosa plasmática en ayunas, sin tener concordancia con la PTGO.

Valor kappa para categorías de riesgo sin considerar a los pacientes con diagnóstico de diabetes: GPA vs PTGO kappa = 0.181, IC 95% -0.038 a 0.400; GPA vs HbA1c kappa= 0.300, IC 95% 0.070 a 0.530; PTGO vs HbA1c kappa = -0.123, IC 95% -0.360 a 0.115.

Cuando se utiliza el criterio de HbA1c, la prevalencia de diabetes se eleva a más del doble que con la PTGO, este hecho tiene varias implicaciones terapéuticas y principalmente de salud pública. Es interesante el hecho de que hubo un subgrupo de pacientes (n= 5) los cuales cumplen con el criterio de diabetes por HbA1c, pero que por los otros dos (GPA y PTGO) no se podrían catalogar ni siquiera en riesgo de diabetes. TABLA VI. El estudio de esta discordancia requiere de un estudio especialmente diseñado con ese objetivo.

No se realizaron cálculos de prueba diagnóstica ya que los casos nuevos encontrados fueron pocos y que en esta situación no contamos con el estándar de oro para diabetes, que sería la presencia de retinopatía diabética. Al parecer, la HbA1c diagnóstica un mayor número de sujetos con diabetes mellitus, aún en individuos con glucosa plasmática en ayuno y valor a las 2 horas en una prueba de tolerancia a la glucosa oral normal, este dato requiere una exploración más a fondo.

Tabla V.- Prevalencia de los diagnósticos establecidos en las 3 pruebas diagnósticas.

| | GPA n(%) | PTGO n(%) | HbA1c n(%) |
|-----------|------------|------------|------------|
| Sano | 44 (48.35) | 52 (57.14) | 31 (34.06) |
| Riesgo DM | 43 (47.25) | 29 (31.86) | 35 (38.46) |
| DM2 | 4 (4.39) | 10 (10.98) | 25 (27.47) |

El grado de acuerdo Kappa fue: GPA y CTGO: 0.221, p=0.009; GPA y HbA1c: 0.239, p=0.001; CTGO y HbA1c: 0.033, p=0.641.

Tabla VI.- Discordancias en pacientes con diabetes mellitus por HbA1c (n=25).

| | | PTGO n (%) | | | |
|------------------------|-------|---------------|---------------|---------------|---------|
| | | Sanos | ICHOs | DM | Total |
| Glucosa en ayuno n (%) | Sanos | 5 (20) | 2 (8) | 0 (0) | 7 (28) |
| | GAA | 4 (16) | 4 (16) | 6 (24) | 14 (56) |
| | DM | 0 (0) | 1 (4) | 3 (12) | 4 (16) |
| Total | | 9 (36) | 7 (28) | 9 (36) | |

GAA: Glucosa anormal en ayuno, ICHOs: Intolerancia a los carbohidratos, DM: Diabetes mellitus.

DISCUSIÓN:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la alteración metabólica más común, y se asocia a complicaciones graves, tales como enfermedad cardiovascular, pie diabético, insuficiencia renal, retinopatía y neuropatía tanto autonómica como periférica. Afecta actualmente a más de 171 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 366 millones en 2030. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo, una explicación probable a este fenómeno se podría atribuir al incremento en la obesidad, disminución de la actividad física y cambios en la calidad de la alimentación.

La prevalencia e incidencia de la DM2 en México es de las más altas a nivel mundial, ocupa un lugar preponderante entre las causas de morbilidad y mortalidad.

Durante décadas, el diagnóstico de DM estuvo basado solamente en los valores de la glucosa, ya sea en ayuno (GPA) o posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra (PTGO). La determinación de HbA1c es una práctica común que se utiliza como marcador de glucemia crónica, reflejando un promedio de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante un periodo de tiempo de 2-3 meses. Por lo tanto, juega un papel importante en el manejo del paciente con DM. Desde hace un año, se recomendó el utilizar a HbA1c como método diagnóstico para diabetes mellitus, esto respaldado por la Asociación Americana de Diabetes, pero se debe de mencionar que esto es derivado de estudios realizados en países desarrollados, con un mejor control y estandarización del método de laboratorio, algo que no existe en nuestro país. Dentro de las recomendaciones existe un apartado donde se dice que se debe tener precaución en ciertos países y en individuos en los cuales no existe una correlación completa; existen datos que hacen pensar que los mexicanos nos encontramos en los grupos étnicos donde podría haber factores no glucémicos que podrían ocasionar diferencias en los niveles de HbA1c, aun en individuos sin diabetes.

CONCLUSIÓN:

Aunque exista un entusiasmo por utilizar HbA1c como método de diagnóstico, con estos datos preliminares no se puede justificar esta práctica, ya que se demostró que el grado de concordancia es muy bajo para cualquier espectro clínico en el metabolismo de la glucosa (normal, riesgo y diabetes). Este dato representa otro reto

en nuestra práctica tanto en el Instituto como fuera de él, y hasta que no contemos con mayor número de evidencia y podamos definir un estándar de oro que sea factible de realizar en todos los pacientes y poder hacer cálculo de prueba diagnóstica, no se puede recomendar a la HbA1c como prueba de escrutinio o de diagnóstico de diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index3.html
- 2) Arredondo Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the mexican case. *Diabetes Care* 2004; 27(1).
- 3) Aguilar-Salinas C, Velázquez O, Gómez-Pérez F, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. *Diabetes Care* 2003;26:7.
- 4) Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), 2005. <http://www.sinais.salud.gob.mx/>
- 5) 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* 1997;20:1183–1197.
- 6) Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J Am Chem Soc.* 1958;80(7):1628–34.
- 7) Rajbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chem Acta.* 1968;22(2):296–8.
- 8) Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes.* 1976;25(3):230–2.
- 9) Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c. *Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus.* *N Engl J Med.* 1976;295(8):417–20.
- 10) National Glycohemoglobin Standardization Program. <http://www.ngsp.org/>.
- 11) Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 1995;18(6):896–909.
- 12) National Glycohemoglobin Standardization Program. Factors that interfere with GHB (HbA1c) test results. Updated 4/08. <http://www.ngsp.org/prog/factors.htm>.
- 13) Cook JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of the iron status of a population. *Blood.* 1976;48(3):449–55.
- 14) Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol.* 2004;112(3):126–8.
- 15) Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ. Unexplained variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia.* 1990;33(4):208–15.
- 16) The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of a feasibility study. *Diabetes Care.* 1987;10(1):1–19.
- 17) Meigs JB, Nathan DM, Cupples LA, Wilson PW, Singer DE. Tracking of glycated hemoglobin in the original cohort of the Framingham Heart Study. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(4):411–7.
- 18) Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1646–52.
- 19) Araneta MR, Barrett-Connor E. Ethnic differences in visceral adipose tissue and type 2 diabetes: Filipino, African-American, and white women. *Obes Res.* 2005;13(8):1458–65.
- 20) Snieder H, Sawtell PA, Ross L, Walker J, Spector TD, Leslie RD. HbA(1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes.* 2001;50(12):2858–63.
- 21) Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KM, Geiss L, Eberhardt M, Flegal KM. Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Study. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1326–30.