

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y
GLUCOSA PLASMÁTICA A LOS 60 MINUTOS DURANTE
UNA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN
PACIENTES CON SOBREPESO, OBESIDAD LEVE Y
MODERADA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
SUBESPECIALIDAD DE:**

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. AMELIA ELOINA DEL ROSARIO LÓPEZ PÉREZ


DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN ANTONIO PERALTA CALCÁNEO


**JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA:
DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ**



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2014



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.

DEDICATORIA

A Dios por las incontables bendiciones con las que siempre ha colmado mi vida.

Con amor, admiración e infinito agradecimiento a mis padres María Anita y Jorge Mario por la dedicación y el esfuerzo para guiar y apoyar mi vida tanto en lo intelectual como en lo espiritual. A mi hermana Julieta por su apoyo y cariño incondicional; a toda mi numerosa familia por siempre estar presente con su alegría y su apoyo en cada momento de mi vida.

A mi patria Guatemala por contribuir en todos los aspectos de mi formación y a quien me debo para forjar un mejor futuro con el esfuerzo diario.

A mis amigos todos; por su ayuda y cariño desinteresado.

Al Hospital General de México y a mis maestros por acogerme y darme la oportunidad de crecer en el ámbito académico.

**RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y GLUCOSA
PLASMÁTICA A LOS 60 MINUTOS DURANTE UNA CURVA DE TOLERANCIA
ORAL A LA GLUCOSA EN PACIENTES CON SOBREPESO, OBESIDAD LEVE
Y MODERADA.**

RESUMEN

Los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos han incrementado tanto a nivel mundial como en la población mexicana, se estima que en el año 2013, 316 millones de personas en el mundo vivían con prediabetes. Como se sabe la prediabetes consiste en una categorización de riesgo respecto al desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2. En población Mexicana se ha reportado que la frecuencia de pacientes intolerantes a la glucosa que evolucionan a diabetes mellitus tipo 2, es de 23% a los 5 años. Sin embargo aun es desconocido el comportamiento metabólico específicamente en función de glucemia en la población mexicana. El objetivo general del estudio fue determinar la correlación que existe entre la hemoglobina glucosilada y los niveles de glucemia durante la curva de tolerancia a la glucosa. Los objetivos específicos fueron: determinar la correlación entre la glucosa alterada de ayuno y hemoglobina glucosilada, establecer la correlación entre la glucosa a los 120 minutos posterior a una carga oral de glucosa y la hemoglobina glucosilada, establecer la correlación entre la glucosa a los 60 minutos posterior a una carga oral de glucosa y la hemoglobina glucosilada, describir el comportamiento de la glucemia a los 60 minutos en la curva de tolerancia a la glucosa con respecto del índice de masa corporal, determinar el comportamiento de la glucemia a los 60 minutos con respecto de la circunferencia de cintura y establecer la correlación entre los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL con la glucosa plasmática de ayuno y a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral a la glucosa. Se incluyeron en el estudio 113 pacientes a quienes se realizó curva de tolerancia oral a la glucosa, medición de hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos, obteniéndose como resultado importante que existe una mayor correlación entre la hemoglobina glucosilada y la glucosa a los 60 minutos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (X^2 0.299, p : 0.001) comparado con la glucosa de ayuno y la glucosa a los 120 minutos; así mismo al realizar un análisis de riesgo se encontró que una glucosa a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral a la glucosa mayor a 155 mg/dl tiene 2 veces más riesgo de presentar una hemoglobina glucosilada en rangos de prediabetes (X^2 : 8.804 p :0.003, RR: 2).

Palabras clave: Prediabetes, Hemoglobina glucosilada, Tolerancia.

INDICE

INTRODUCCION_____	5
ANTECEDENTES_____	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA_____	16
JUSTIFICACION_____	17
HIPOTESIS_____	18
OBJETIVOS_____	19
METODOLOGIA_____	20
ANALISIS ESTADISTICO_____	20
ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD_____	21
DESCRIPCION DE VARIABLES_____	22
RESULTADOS_____	23
DISCUSION_____	30
CONCLUSIONES_____	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES_____	33
BIBLIOGRAFIA_____	34

INTRODUCCION

La incidencia de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos; que va desde glucosa alterada de ayuno, alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, se ha visto incrementada en los últimos años.

Esto genera no únicamente trastornos inherentes a la hiperglucemia sino también conlleva una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular; todo lo anterior condiciona un ambiente que a largo plazo genera deterioro en función a la calidad de vida y un aumento en las tasas de morbi-mortalidad en estos pacientes.

La detección temprana de pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes, es decir la detección de prediabetes ha demostrado mejorar la calidad de vida, disminuir la progresión a diabetes mellitus y de esta forma también disminuir costos en el sector salud.

Los criterios a nivel internacional para la detección de personas con alto riesgo de presentar prediabetes y diabetes han sido ya establecidos , entre ellos se encuentra la hemoglobina glucosilada, glucosa de ayuno y glucosa a los 120 minutos posterior a una carga oral de glucosa de 75 gramos; sin embargo múltiples estudios han documentado variaciones significativas en dichos criterios en función del grupo étnico al que pertenece el individuo en estudio y han logrado concluir que idealmente deben crearse puntos de corte para cada grupo étnico o racial.

A pesar de incluirse la curva de tolerancia oral a la glucosa como uno de los pilares respecto la detección de trastornos del metabolismo de los carbohidratos, rara vez en la práctica clínica son utilizados todos los valores de glucosa obtenidos durante su realización. En estudios realizados en diversos grupos poblacionales se ha encontrado una asociación significativa en los valores de glucosa a los 60 minutos durante la realización de la curva de tolerancia oral a la glucosa y el desarrollo posterior de prediabetes y diabetes mellitus, siendo por tanto un marcador de suma importancia para la detección temprana de trastornos del metabolismo de los carbohidratos.

De esta forma al realizar una detección temprana será posible realizar intervenciones terapéuticas más efectivas y que logren evitar la progresión de la enfermedad. Sin embargo no se han realizado estudios a este respecto en la población mexicana.

ANTECEDENTES

La detección de personas en riesgo y la implementación de programas para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad es un objetivo fundamental para reducir la aparición de Diabetes mellitus y prevenir las complicaciones inherentes a la misma (1). La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia; como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambos.

En 1979, el Grupo Nacional para la Diabetes (NDDG) introdujo por primera vez el concepto de metabolismo intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes, llamada intolerancia a la glucosa. Las personas con intolerancia a la glucosa no cumplen con los criterios para ser diagnosticados con diabetes, pero tienen niveles de glucosa superiores a los normales (2).

El Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus amplió el concepto en 1997, reconociendo los pacientes con alteración de la glucosa en ayunas (IFG), además de aquellos con tolerancia alterada a la glucosa (IGT) (2).

Ambas categorías (IGT e IFG) fueron consideradas como prediabetes y se consideran en riesgo sustancial de progresión a la diabetes.

EPIDEMIOLOGIA

Según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) en el año 2013, se estima que 316 millones de personas en el mundo vivían con prediabetes, es decir el 6.9% de la población adulta. Para 2035, el número de personas con prediabetes aumentará a 471 millones, lo que equivale al 8% de la población adulta (1).

IGT es más común en mujeres que hombres y su prevalencia varía según los grupos de edad (3).

El riesgo relativo anual de una persona con intolerancia a la glucosa de progresar a diabetes es de más de 6 veces en comparación con las personas con tolerancia a la glucosa normal (3). El riesgo relativo es 12 veces mayor en personas con ambos trastornos (IFG e IGT) (3).

En México se ha reportado que la frecuencia de pacientes intolerantes a la glucosa que evolucionan a diabetes mellitus tipo 2, es de 23% a los 5 años (4.6% anual) (4). Aunque IGT se definió inicialmente como una categoría en la que la glucemia se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes, se reconoce cada vez más esta relación con un aumento del riesgo de mortalidad prematura y la enfermedad cardiovascular. El riesgo relativo anual para todas las causas la mortalidad fue 1.5 veces mayor en personas con intolerancia a la glucosa en comparación con las personas con tolerancia a la glucosa normal. El riesgo relativo de un evento cardiovascular fatal fue de 1.7 veces mayor para las personas con intolerancia a la glucosa y 1.2 veces mayor para aquellos con IFG (3).

PATOGENESIS

En cualquier momento dado, la concentración de glucosa en plasma representa un equilibrio entre la entrada y la salida de la glucosa de la circulación (5).

Existe un deterioro de la sensibilidad a la insulina, producida aproximadamente 13 años antes de la aparición de la diabetes, con una caída más pronunciada 5 años antes del diagnóstico (6).

La liberación excesiva, la eliminación defectuosa o la combinación de ambos se traduce en aumento de los niveles de glucosa (7). En circunstancias normales; en un ayuno corto (10-14 horas), la mayor parte de la glucosa es producida por el hígado, con una contribución marginal del riñón (5).

En el hígado, la glucosa se sintetiza, en partes aproximadamente iguales de la glucogenólisis y gluconeogénesis, de modo que la liberación al torrente sanguíneo es el resultado neto de estos dos procesos simultáneos (6,7).

En hombres y mujeres sanas no diabéticos, con tolerancia a la glucosa normal (NGT) y en individuos ya sea con IFG o IGT la producción endógena de glucosa es directa y linealmente relacionada tanto con la masa libre de grasa como con la concentración glucosa plasmática en ayunas (5).

Es posible que, a medida que aumenta la masa libre de grasa en paralelo con la masa de grasa, reducciones crónicas en los niveles de glucosa en sangre generan señales al hígado para acelerar la liberación de glucosa por autorregulación (8).

Las personas con IFG / IGT con frecuencia tienen un mayor índice de masa corporal que los individuos con tolerancia normal a la glucosa, por lo que la producción endógena de glucosa tiende a ser mayor, sobre todo en personas con IFG. Asimismo la respuesta de la producción endógena de glucosa es desadaptativa, esto secundario a la resistencia a la insulina. Las concentraciones de insulina en plasma en ayunas son significativamente más altas en los individuos con IFG / IGT que en los individuos con tolerancia normal a la glucosa, debido a la incapacidad de la hormona para restringir la producción endógena de glucosa. Una vez que la diabetes se produce, la producción endógena de glucosa aumenta aún más (6,7).

Dado que los sujetos prediabéticos a menudo presentan sobrepeso u obesidad, el aumento de oxidación de la grasa hepática es probablemente otra de las características metabólicas de la prediabetes. Los ácidos grasos libres no tienen un efecto neto para la síntesis de novo de glucosa, pero si estimulan la oxidación y la actividad de las enzimas clave de la gluconeogénesis (piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato, glucosa-6-fosfato), así como proporcionar la energía para el proceso (6).

En el hígado de los pacientes prediabéticos, la resistencia a la insulina se manifiesta como una disminución de la capacidad de la insulina para frenar la liberación de glucosa, especialmente de la gluconeogénesis, y para estimular la captación de glucosa (6). Aumenta el flujo de ácidos grasos libres, la absorción, y la oxidación para competir con la glucólisis y estimular la gluconeogénesis, añadiendo así un componente metabólico a los defectos celulares en la acción de la insulina (6). La hiperglucemia que define la prediabetes se produce cuando algún aspecto crítico de la función de las células β se convierte en defectuoso.

La causa de hiperglucemia se debe a una reducción de la capacidad de la célula β para responder al aumento de los niveles de glucosa durante estimulación.

La resistencia a la insulina, a nivel hepático y los tejidos periféricos, así como una detección de glucosa de forma defectuosa en la célula β son los principales determinantes fisiopatológicos que juntos causan y predicen hiperglucemia (5).

PROGRESION DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

El progreso de la hiperglucemia se produce en etapas. La primera etapa se define por un largo período de resistencia a la insulina acompañada por un aumento compensatorio de la tasa de secreción de insulina y un aumento de la masa de células β .

La segunda etapa constituye el periodo de adaptación estable en el que las células β no compensan plenamente el aumento de la resistencia a la insulina y se acompaña de cambios en el fenotipo de células β por lo que en ayuno y post-carga de glucosa los valores no se mantienen normales (7).

Estas observaciones corresponden al concepto de la glucotoxicidad por el cual niveles moderadamente altos de glucosa crea un ambiente desfavorable que conduce a la alteración en la función de células β . Durante el inestable período de la descompensación temprana, la tercera etapa del desarrollo de la diabetes; las células β son incapaces de compensar la resistencia a la insulina, por consiguiente las concentraciones de glucosa aumentan (7).

COMPORTAMIENTO DE LA GLUCOSA EN PREDIABETES

El deterioro en la secreción de insulina en la fase temprana de pacientes con IFG se espera que resulte en una menor inhibición de la producción hepática de glucosa (HGP) y esto contribuye al aumento en la concentración de glucosa durante los primeros 60 minutos, durante una carga de oral de glucosa. En sujetos con IFG, la fase tardía (60-120 min) es similar a sujetos con tolerancia normal a la glucosa. Esta secreción intacta de insulina en fase tardía en pacientes con IFG es suficiente para regresar la concentración de glucosa en plasma a los 120 minutos a niveles basales. Los sujetos con IGT aislados, a diferencia de los sujetos con IFG, presentan un deterioro grave tanto en fase temprana como en la fase tardía de la secreción de insulina (9).

El defecto en la secreción de insulina en la fase temprana llevaría a que los sujetos con intolerancia a la glucosa durante la curva de tolerancia oral a la glucosa presenten una supresión alterada de la producción hepática de glucosa y contribuir así al aumento excesivo de la concentración de glucosa plasmática, durante los minutos 30-60 (9). Debido a la insuficiente secreción de insulina durante la segunda hora de la sobrecarga oral a la glucosa, la concentración de glucosa en plasma en sujetos con IGT resulta alta a los 120 minutos.

Los sujetos con intolerancia a la glucosa combinada (CGI), es decir que presentan tanto IFG como IGT, tienen una elevada concentración de glucosa plasmática en ayunas y un defecto en la fase temprana (0-30 min) de la secreción de insulina, que conduce a un aumento de la concentración de glucosa durante la primera hora de la sobrecarga oral a la glucosa. Sin embargo, como en IGT, la fase tardía (60-120 min) se ve afectada, lo que resulta en un fracaso a las dos horas para lograr una concentración de glucosa normal.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Una de las principales manifestaciones clínicas de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos son las alteraciones cutáneas, entre ellas acantosis nigricans, reflejo de la resistencia a la insulina existente (11).

Esta es una lesión en la piel caracterizada por color marrón, aterciopelado y placas de hiperqueratosis. Las lesiones se encuentran generalmente en la parte posterior del cuello, axila, ingle, y codos, evitando palmas y plantas. El denominador común en todos los casos de acantosis nigricans, con la posible excepción de las lesiones inducidas por tumores, es resistencia a la insulina (11).

La obesidad y la diabetes mellitus son los trastornos médicos más comunes relacionados con la acantosis nigricans; la prevalencia de esta afección incrementa con el aumento de índice de masa corporal (IMC).

Los pacientes con acantosis nigricans son dos veces más propensos a desarrollar diabetes 2 que los individuos no afectados (12).

Las vías que conducen a la acantosis no se conocen bien. Estas implican tres tipos de receptores de tirosinasa: receptor de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFR), receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (13).

HIPERANDROGENISMO Y ANORMALIDADES REPRODUCTIVAS

Las mujeres con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos comúnmente presentan anomalías en la reproducción. La mayoría de las mujeres afectadas, independientemente de la causa, presentan hiperandrogenismo. Pueden presentar virilización manifiesta o hirsutismo, amenorrea e infertilidad. El ovario muestra cambios histológicos de hipertecosis (14).

La mayoría de las mujeres con hiperandrogenismo ovárico tienen resistencia a la insulina que se identifica por hiperinsulinemia de ayuno o captación subnormal de glucosa mediada por la insulina. La base para la asociación entre resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo ovárico no se conoce, y no existe una correlación clara entre la gravedad de los dos trastornos. Los receptores de insulina, y los receptores relacionados con IGF - 1, están presentes en las células de ovario y la estimulación de estos receptores aumenta la producción de andrógenos (14).

DIAGNOSTICO

El término diagnóstico normalmente se ha reservado para la categorización o la identificación de individuos con una enfermedad.

Debido a que el término enfermedad implica una condición que causa síntomas y a que la prediabetes por lo general no los presenta, se considera un estado de riesgo, más que una enfermedad (6).

Aunque IFG e IGT comparten muchas similitudes, el grado en que se representan los principales aspectos fisiopatológicos de la hiperglucemia difieren (6).

IFG pueden determinarse a partir de una prueba de sangre en ayunas, mientras que IGT requiere una prueba de 2 horas de tolerancia oral a la glucosa (6).

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su position Statement 2014 se considera prediabéticos a pacientes con IFG e IGT los cuales definen con los siguientes puntos de corte (15):

- IFG: glucosa plasmática de ayuno 100-125 mg/dl (15)
- IGT: Glucosa plasmática a las 2 horas en una curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos: 140-199 mg/dl (15)
- Hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c): 5.7 -6.4% (15)

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La HbA1c y su identificación como una forma glucosilada de la hemoglobina, ha sido objeto de estudio durante más de cuarenta años (16). Hace mas de 100 años que las primeras descripciones detalladas de las reacciones de pareamiento entre aminoácidos y carbohidratos simples fueron descritas por Louis Camille Maillard (1912) (16).

La glicación es el proceso mediante el cual los azúcares se unen a residuos libres de aminoácidos de las proteínas, lípidos y macromoléculas de ADN. Azúcares y otros compuestos carbonilo se unen espontáneamente a grupos amino nucleófilos de aminoácidos y proteínas en un proceso no enzimático.

La reacción de Maillard se subdivide en tres etapas: temprana, intermedia y tardía.

En la etapa temprana, la glucosa (u otros azúcares reductores como fructosa, pentosas, galactosa, manosa, ascorbato, xilulosa) reacciona con un grupo amino libre de varias moléculas, incluyendo proteínas, ácidos nucleicos, y lípidos; para formar una base de Schiff. A través de reordenamiento, esta base da lugar a una cetoamina estable o producto de Amadori . Esta reacción no requiere la participación de enzimas.

En la etapa intermedia, a través de reacciones de oxidación y deshidratación, el producto de Amadori se degrada en un variedad de compuestos de carbonilo (glioxal, metilglioxal, desoxiglucosonas) que, al ser mucho más reactivos que los los azúcares de los que se derivan, actúan como propagadores de la reacción. En particular, glioxal de metilo es muy reactivo y puede formarse a partir de reacciones que dependerá de los niveles de glucosa (vía de los polioles).

En la última etapa, estos propagadores reaccionan de nuevo con grupos amino y a través de la oxidación, deshidratación y reacciones de ciclación, forman compuestos irreversibles insolubles, los productos avanzados de la glucosilación (AGE), que se acumulan en proteínas (17).

GLICACION DE PROTEINAS

La glicación de proteínas es una reacción inevitable, no enzimática entre la reducción de azúcares y proteínas, que ocurre en todos los sistemas vivos. La reacción es lenta, pero muy dinámica y comienza con la formación de base de Schiff inestable, que se somete a una serie de reacciones que conducen a la formación de AGE (18).

La glucosa y los derivados dicarboxilos de glucosas como glioxal, glucosona, y 3-desoxiglucosona (3-DG) son los principales precursores de la AGE. Los niveles de estos precursores determinar la formación de diferentes tipos de AGE (18).

AGE se acumulan en el cuerpo debido a la glicación en vivo así como a través de la ingesta de los AGE exógenos (18). AGE causan daño celular a distintos niveles:

- ✓ Alteración de la estructura y función de proteínas
- ✓ Agregación de proteínas y resistencia a proteasas

- ✓ Señalización aberrante
- ✓ Disfunción de la matriz extracelular

La molécula de la hemoglobina es un tetrámero compuesto por dos cadenas α (141 aminoácidos) y dos β (146 aminoácidos) que se unen a cadenas de globina de cuatro grupos hemo, conteniendo cada uno un átomo de hierro.

La HbA1c representa una modificación post-translacional de la hemoglobina A formada por la unión covalente de glucosa u otros azúcares a la hemoglobina. La HbA1c se forma por la unión de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena β (19). Un número de anomalías de la hemoglobina clínicamente importantes han sido descritas, incluyendo las hemoglobinopatías estructurales, en las que mutaciones alteran la secuencia de aminoácidos de la cadena de globina y alteran sus propiedades fisiológicas; los síndromes de talasemia, en los que las mutaciones alteran la biosíntesis de globina y resultan en hipocromía y microcitosis; y la adquirida en el que la hemoglobina se altera químicamente. Ejemplos de hemoglobinopatías adquiridas incluyen carboxihemoglobina, asociado con el consumo de cigarrillos; carbamilhemoglobina, asociado con la uremia; acetilhemoglobina, asociado con el consumo de grandes cantidades de aspirina; y la metahemoglobina, asociada a la intoxicación por monóxido de carbono(19). En 1958, Allen y sus colegas describieron por primera vez la hemoglobina A1 como una de las formas de hemoglobina que podrían ser separados por cromatografía por intercambio catiónico. En 1968, Rahbar reconoció que la HbA1c representaba una forma glucosilada de la hemoglobina que se incrementa en la diabetes, y en 1976, Koenig y colegas sugirieron que, debido a que la HbA1c se forma lentamente y no enzimáticamente a una velocidad directamente proporcional a la concentración de glucosa podría ser un indicador útil de la tolerancia a la glucosa o la regulación de glucosa en diabetes (19).

El uso de HbA1c como criterio de diagnóstico para prediabetes fue añadido a las guías por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) con base en las recomendaciones del Comité internacional de expertos. El consenso reconoció varias ventajas de HbA1c en comparación con los niveles de glucosa en plasma en ayunas o el nivel de glucosa de 2 horas de carga oral de glucosa con 75 gramos. HbA1c fue vista como un ensayo de un mejor estándar que la glucosa, con un mejor índice de la exposición glucémica y menos sujeta a variabilidad, inestabilidad, estado prandial y estrés agudo (16).

Es evidente que una serie de factores, entre ellos las hemoglobinopatías estructurales, talasemia y alteraciones químicas de la hemoglobina, pueden dar resultados falsamente bajos o altos independientemente de la glucemia. (19)

La Hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia, el alcoholismo crónico, la ingestión crónica de salicilatos, la vitamina C y la ingestión de opiáceos pueden interferir con algunos métodos de ensayo y falsamente incrementar los resultados. En algunos ensayos, la ingesta de vitamina C y E han reportado niveles bajos de HbA1c. La deficiencia de hierro, que puede ocurrir hasta en un 20% en mujeres por pérdidas menstruales y en mujeres embarazadas, puede también alterar la HbA1c (19).

La evidencia epidemiológica sobre el papel de la edad, la raza, la genética y la fisiología son determinantes biológicos de la glucosa en relación a la HbA1c y esto limita la suposición de que HbA1c es una medida consistente de glucosa sanguínea media (16).

El papel de la etnia como un determinante significativo de la glicación de la hemoglobina ha sido reportado por varios estudios observacionales y estos resultados cuestionan seriamente la validez de un único punto de corte de HbA1c para todos los pacientes (16).

En algunos estudios se encontraron diferentes distribuciones de HbA1c entre los blancos no hispanos, mexicano-americanos y las poblaciones negras no hispanas; con diferencias significativas para los México-americanos y los negros no hispanos en los que se han encontrado niveles más altos de HbA1c que en blancos no hispanos (19).

Otros estudios que comparan los niveles de HbA1c entre grupos raciales con diabetes tipo 2 por lo general han demostrado niveles más altos de HbA1c entre los afroamericanos, los hispanos, asiáticos y población de islas del Pacífico en comparación con blancos no hispanos (19).

Las razones de estas diferencias raciales y étnicas en la HbA1c aún no se han explicado. Puede deberse a diferencias hereditarias en la 2,3-difosfoglicerato o en la fructosamina 3-cinasa, pero esto no ha sido bien dilucidado.

Se hace entonces necesario estudios adicionales para determinar qué factores explican la variabilidad individual de la HbA1c y las diferencias entre los grupos raciales y étnicos. Y se debe determinar si estas diferencias entre los individuos y los grupos se correlacionan con la susceptibilidad a las complicaciones o simplemente a una variación en la glicación de la hemoglobina.

RELACION ENTRE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y GLUCOSA PLASMÁTICA

Se han realizado múltiples estudios en diferentes poblaciones étnicas para comparar la relación existente entre los valores de hemoglobina glucosilada y la glucosa plasmática, sobre todo con la finalidad de excluir las variaciones inherentes a la etnia de la hemoglobina glucosilada y determinar si es necesario establecer nuevos puntos de corte en función a etnia.

En la población afroamericana se han documentado mayores niveles de hemoglobina glucosilada y de glucosa plasmática al compararlo con población blanca no hispana.

En el estudio DURAbility (Assessing the DURAbility of Basal vs. Lispro Mix 75/25 Insulin Efficacy) se documentaron diferencias en HbA1c pero no en glucosa plasmática, entre los diferentes grupos étnicos (20). Estudios epidemiológicos han encontrado que los hombres tienen niveles más altos de glucosa en ayunas, mientras que las mujeres tienen mayores niveles de la glucosa a las 2 horas en una carga oral de glucosa independientemente del índice de masa corporal (22).

La mayoría de los centros de atención en salud utilizan para el diagnóstico de prediabetes los valores de glucosa de ayuno, glucosa 2 horas posterior a una carga oral de glucosa y hemoglobina glucosilada todos propuestos por la ADA; sin embargo los demás valores de glucosa obtenidos durante la realización de la curva de tolerancia oral a la glucosa (30, 60, 90 minutos) son raramente utilizados.

Varios estudios han demostrado la importancia del nivel de glucosa a los 60 minutos durante una carga oral de glucosa. Análisis de los datos a partir del estudio del corazón de San Antonio mostraron que el 16,7% de sujetos con tolerancia a la glucosa normal pero con glucosa plasmática 1 Hora Post carga mayor a 155 mg/dl desarrollaron Diabetes Mellitus tipo 2 durante un periodo de 7-8 años (21). Un nivel de glucosa en plasma con punto de corte de 155 mg/dl tiene una sensibilidad y especificidad mayor (0.75 y 0.79 respectivamente) para predecir el desarrollo de Diabetes mellitus 2 (29). Del mismo modo, el punto de corte de glucosa plasmática en ayunas para predecir el desarrollo de diabetes mellitus 2 es de 94.5 mg/dl (29).

Se ha demostrado que los individuos con mayores niveles de glucosa a la hora durante una carga de glucosa presentan mayor resistencia a la insulina y peor función de las células β en estudios realizados en población blanca y Coreana (21).

En población asiática se ha encontrado un mayor riesgo de presentar prediabetes al tener valores de glucosa 1 Hora Post carga de glucosa de 143 mg/dL y para desarrollo de diabetes mellitus valores a la Hora Post carga de glucosa mayores a 155 mg/dL.

Los hombres con obesidad abdominal y con hipertrigliceridemia, es más probable que presenten trastornos del metabolismo de la glucosa (30).

Al evaluar sujetos con tolerancia normal a la glucosa se ha encontrado que pacientes con obesidad central presentan valores más altos de glucosa plasmática en la primera hora de la curva de tolerancia oral a la glucosa (30).

El grado de concordancia diagnóstica entre la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas puede variar en función de la etnia. No está claro si esto se debe a las diferencias raciales en la glucemia pre o post-prandial, la tendencia de la hemoglobina a someterse a glicación, el volumen de los eritrocitos, o la permeabilidad de los eritrocitos a la glucosa.

En población coreana se ha encontrado discordancia significativa entre la glucosa plasmática de ayuno y la HbA1c; sólo el 45% mostró concordancia entre estos dos criterios (23).

En cuanto a la definición de HbA1c para "pre-diabetes", no está claro cómo está relacionada con las definiciones a base de glucosa de IFG o IGT, o las implicaciones de estos cambios para prevención de la diabetes, estudios más recientes han demostrado que la HbA1c puede ser menos efectiva para diagnosticar IFG e IGT, con una sensibilidad que va desde 27% a 47% en poblaciones de Estados Unidos (24).

Sin embargo en varios estudios se ha encontrado que en individuos con prediabetes diagnosticados por HbA1c, el riesgo de desarrollar diabetes es diez veces mayor que el de las personas con niveles de HbA1c normales (28).

En Reino Unido se demostró que al utilizar únicamente hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico de prediabetes se documentaron menos casos respecto a la utilización de los valores de glucosa a las 2 horas posterior a una carga de glucosa de 75 gramos (24).

Respecto a lograr la predicción de progresión hacia diabetes mellitus tipo 2 en estudios longitudinales se ha logrado establecer la superioridad de la hemoglobina glucosilada al compararla con glucosa de ayuno en algunos grupos poblacionales (25).

Sin embargo toda la información recabada al respecto de la concordancia de la hemoglobina glucosilada y los valores de glucosa plasmática ya sea de ayuno o en cualquier momento durante la realización de una carga de glucosa, no es aplicable ni puede ser traspasada a la población en general por motivos étnicos mencionados con anterioridad, no existen hasta el momento estudios epidemiológicos realizados a este respecto en la población mexicana.

PREDIABETES COMO ESTADO PROINFLAMATORIO

Se ha documentado elevación en los niveles circulantes de proteínas de fase aguda en obesidad y en sujetos con hiperglucemia, lo que sugiere que la activación de la respuesta inflamatoria juega un papel importante en la patogénesis de la alteración en el metabolismo de los carbohidratos (26).

Se cree existe una relación entre la inflamación y la alteración de la glucosa lo que incluye la activación del factor nuclear- κ B que conducen al reclutamiento de células del sistema

inmune en el tejido adiposo. La activación de las células inmunes innatas induce la expresión de las citocinas proinflamatorias en el hígado y el tejido adiposo, las citocinas también pueden ser transportadas a través de la circulación y afectar a los tejidos más distantes. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias promueven la síntesis y liberación de proteínas de fase aguda en el hígado, además de promover el desarrollo de resistencia a la insulina, lo anterior apoya la hipótesis de que la obesidad está asociada con la inflamación y que la patogénesis de la diabetes tipo 2 se puede ver como una enfermedad auto-inflamatoria.

Estudios transversales han mostrado una asociación constante entre los niveles circulantes de proteínas de fase aguda tales como la proteína C-reactiva (PCR) con Diabetes Mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia en ayunas, resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico, lo que sugiere que los procesos inflamatorios pueden ser de particular importancia (26).

Se han encontrado mayores concentraciones de PCR en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. También se ha demostrado que predice la mortalidad por causa cardiovascular tanto en la población general como en pacientes con diabetes tipo 2 (27).

Aunque dichas concentraciones de PCR varían dependiendo del grupo poblacional en estudio. Algunos estudios en población asiática han mostrado que IFG / IGT combinadas, pero no IFG sola, se asocia con un aumento de las concentraciones de marcadores de inflamación lo que pondría a estos sujetos en alto riesgo para el desarrollo de trastornos cardiovasculares (27).

Se realizó un estudio en población mexicana que documentó que niveles elevados de PCR correlacionan de forma positiva con la glucosa plasmática de ayuno y la glucosa 2 horas posterior a una carga de glucosa en las personas con IGT, pero no en los sujetos con IFG o con tolerancia normal a la glucosa (26).

ALTERACION EN LIPIDOS

En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 es frecuente encontrar un perfil anormal de lípidos (triglicéridos elevados, colesterol HDL disminuido y colesterol LDL elevado) y su relación con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares ha sido ampliamente descrito (28).

La disfunción de la célula β causada por la dislipidemia precede a la manifestación de la diabetes mellitus tipo 2, y es un factor de riesgo independiente para su desarrollo (31).

Un patrón lipídico aterogénico no sólo es evidente en las personas con prediabetes y diabetes mellitus, sino también en los individuos con tolerancia normal a la glucosa (31).

En los individuos con tolerancia normal a la glucosa que tienen valores de glucosa plasmática a la hora en una curva de tolerancia oral mayores de 155 mg/dL se han encontrado valores más altos de HbA1c y triglicéridos, pero niveles de colesterol HDL menores comparados con los individuos con tolerancia normal a la glucosa y que presentan niveles de glucosa plasmática a la hora menores a 155 mg/dL (31). Estudios recientes han indicado que los niveles de triglicéridos en suero pueden ser un fuerte predictor de Diabetes Mellitus tipo 2 en ambos sexos, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (31).

La Prediabetes diagnosticada por HbA1c y la diabetes mellitus tipo 2, respectivamente puede tener alteraciones fisiológicas similares a las identificadas por la glucemia en ayunas y/o post curva de tolerancia oral a la glucosa (28).

Sin embargo estudios en población caucásica sugieren que la HbA1c es un predictor del metabolismo de los lípidos. Los sujetos con prediabetes diagnosticados por HbA1c presentan mayor riesgo cardiovascular debido a un perfil lipídico desfavorable, y el aumento de la masa grasa. Por otra parte, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada por HbA1c presentaron además de perfil de lípidos alterado, esteatosis hepática (28).

Los individuos diagnosticados con prediabetes por HbA1c muestran mayores niveles de apolipoproteína B y triglicéridos; y niveles más bajos de colesterol HDL en comparación con los sujetos con tolerancia normal a la glucosa (28).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, se ha documentado una mayor incidencia de pacientes con trastornos del metabolismo de carbohidratos en la población mexicana; que varían desde alteración de la glucosa de ayuno, tolerancia alterada a la glucosa y diabetes mellitus.

La presencia de glucosa alterada de ayuno y tolerancia alterada a la glucosa se correlaciona de forma lineal con la presencia de resistencia a la insulina en algunos grupos étnicos que han sido previamente estudiados. A lo anterior se agrega la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en esta población y el mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo.

Respecto al diagnóstico de prediabetes se ha observado una adecuada correlación entre la glucosa de ayuno y la glucosa 2 horas posterior a una carga oral de glucosa de 75 gramos; sin embargo en algunos grupos étnicos estos valores han sido discordantes, logrando una mayor detección de casos de prediabetes cuando se utiliza hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico en comparación con la glucosa 2 horas posterior a una carga oral de glucosa.

Lo anterior es de suma importancia para lograr una detección de pacientes en alto riesgo de desarrollar trastornos de metabolismo de los carbohidratos desde una glucosa de ayuno alterada, alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus.

Se describe sin embargo variabilidad respecto a la hemoglobina glucosilada, determinado según la etnia y el género de individuo.

Además de la utilidad de la hemoglobina glucosilada; en estudios epidemiológicos se ha logrado establecer que valores de glucosa plasmática mayores a 155 mg/dl a los 60 minutos durante un prueba de tolerancia oral a la glucosa, predicen el desarrollo de diabetes mellitus a 7-8 años aún en sujetos con tolerancia normal a los hidratos de carbono a las 2 horas.

Es además importante recalcar que existe una mayor asociación entre perfil de lípidos aterogénico y elevación de proteína C reactiva en pacientes con glucosa mayor de 155 mg/dl a los 60 minutos en un curva de tolerancia a la glucosa comparado con sujetos con glucosa menor a 155 mg/dl, lo que se asocia a mayor incidencia de complicaciones a nivel cardiovascular.

En la práctica clínica rara vez se llegan a utilizar los demás valores de glucosa obtenidos en la curva de tolerancia oral a la glucosa, sin embargo lo anterior es de extrema utilidad en la detección temprana de nuevos casos con alteración de la tolerancia a los carbohidratos. Sin embargo no se cuenta con información a este respecto en la población mexicana.

El presente estudio pretende explorar la relación existente entre los criterios de prediabetes dados por glucosa de ayuno y valores de glucosa a los 30, 60, 90 y 120 minutos posterior a una carga de glucosa de 75 gramos respecto a la determinación de hemoglobina glucosilada. Y de esta forma determinar la correlación existente entre los diferentes criterios de prediabetes propuestos por la ADA en población mexicana y su interacción con otros marcadores metabólicos de riesgo para enfermedad cardiovascular.

JUSTIFICACION

Según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) en el año 2013 unos 316 millones de personas en el mundo cursaban con prediabetes es decir el 6.9% de los adultos. Para 2035, se estima que el número de personas con prediabetes aumentará a 471 millones, lo que equivale al 8% de la población adulta.

En México, se ha reportado que la frecuencia de pacientes intolerantes a la glucosa que evolucionan a diabetes mellitus tipo 2 es de 23% a los 5 años (4.6% anual).

La prediabetes está relacionada con resistencia a la insulina y es considerada como una condición de riesgo respecto al desarrollo de diabetes mellitus 2; se estima que el riesgo relativo anual de una persona con intolerancia a la glucosa de progresar a diabetes es de 6 veces más en comparación con las personas con tolerancia a la glucosa normal. El riesgo relativo es 12 veces mayor en personas con ambos trastornos (glucosa alterada de ayuno e intolerancia a la glucosa).

El comportamiento glucémico de pacientes con prediabetes no es lineal, en algunos casos solo se documenta alteración de la glucosa plasmática en ayuno y en otros se presenta únicamente alteración de la tolerancia a la glucosa posterior a una carga con 75 gramos de glucosa.

A pesar que los criterios para el diagnóstico de prediabetes ya han sido determinados previamente por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA), existen marcadores bioquímicos como el valor de glucosa plasmática a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral a la glucosa, cuyo valor predictor para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 ha sido subestimado. Rara vez en la práctica clínica se toman en consideración los valores de glucosa obtenidos durante toda la realización de la curva (30, 60, 90 minutos). En un estudio realizado en 2008 se propone un punto de corte de glucosa plasmática a los 60 minutos mayor a 155 mg/dl como marcador de progresión en cuanto a trastornos del metabolismo de los carbohidratos; además ha sido planteada su asociación a marcadores de riesgo cardiovascular.

Es además importante mencionar la presencia de variabilidad de la hemoglobina glucosilada en función de la etnia y del género, y secundario a lo anterior muchos de los estudios realizados a nivel mundial a este respecto, no pueden ser traspolados a la población mexicana.

Ya en algunas poblaciones sobretodo asiática se ha descrito un aumento en la detección de casos de prediabetes si se utiliza hemoglobina glucosilada, algunos incluso han descrito glucosa de ayuno y glucosa a las 2 horas posterior a una carga de 75 gramos con valores “anormalmente” normales pero con la presencia de una hemoglobina glucosilada por arriba de 5.7% lo anterior se ha correlacionado con pérdida de las fases de la secreción de la insulina y mediante lo anterior permitiría una detección más temprana de personas en riesgo de desarrollar trastornos en el metabolismo de los carbohidratos (prediabetes o diabetes manifiesta). Asociado al mayor riesgo del desarrollo de diabetes mellitus 2, el estado de prediabetes conlleva a un mayor riesgo cardiovascular, lo que hace necesaria su detección temprana y adecuada tipificación, así como la realización de intervenciones a nivel primario para disminuir las complicaciones a largo plazo, mejorar la calidad de vida y disminuir los costos de los servicios de salud.

HIPOTESIS:

Si la curva de tolerancia a la glucosa es un parámetro de detección de prediabetes y diabetes mellitus, entonces la medición glucémica a los 60 minutos de la carga oral a la glucosa se correlacionara de forma positiva con la hemoglobina glucosilada.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la correlación que existe entre la hemoglobina glucosilada y los niveles de glucemia durante la curva de tolerancia a la glucosa.

Objetivos específicos:

- Determinar la correlación entre la glucosa alterada de ayuno y hemoglobina glucosilada.
- Establecer la correlación entre la glucosa a los 120 minutos posterior a una carga oral de glucosa y la hemoglobina glucosilada.
- Establecer la correlación entre la glucosa a los 60 minutos posterior a una carga oral de glucosa y la hemoglobina glucosilada.
- Describir el comportamiento de la glucemia a los 60 minutos en la curva de tolerancia a la glucosa con respecto del índice de masa corporal.
- Determinar el comportamiento de la glucemia a los 60 minutos con respecto de la circunferencia de cintura.
- Establecer la correlación entre los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL con la glucosa plasmática de ayuno y a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral a la glucosa.

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio Descriptivo, transversal, retrospectivo
Subanálisis de protocolo DI 12/404B/4/85

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Población: Se realizará un subanálisis de los resultados de un grupo de pacientes que cumplen con criterios de prediabetes y con tolerancia normal a los hidratos de carbono; los datos se tomarán del estudio aleatorizado abierto, para evaluar los efectos pleiotropicos de azilsartán 40 mg y 80 mg durante 12 semanas sobre marcadores metabólicos en pacientes con hipertensión arterial, obesidad o diabetes mellitus tipo 2. Estudio clínico con número de aprobación: DI 12/404B/4/85. Los resultados se obtendrán de las visitas -1 y 0 del ya mencionado estudio de investigación en las que no se realiza intervención farmacológica.

No se realizarán procedimientos diferentes a los descritos en el estudio clínico DI 12/404B/4/85. Se obtendrán de la base de datos los resultados obtenidos del grupo de pacientes que cumplen con el criterio de prediabetes según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes para realizar el análisis y pacientes con tolerancia normal a la glucosa.

Número de pacientes: 113

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con criterios según la Asociación Americana de Diabetes de prediabetes ya sea alteración de la glucosa plasmática de ayuno o intolerancia a la glucosa.
2. Pacientes con tolerancia normal a los hidratos de carbono.
3. Edad entre 20 y 65 años.
4. Nacidos en la República Mexicana.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Mujeres en estado de gestación o periodo de lactancia.
2. Cirugía gastrointestinal que altere la absorción, distribución o metabolismo de los carbohidratos.
3. Estenosis de arteria renal bilateral, riñón único, pacientes con trasplante renal.
4. Intolerancia hereditaria a la fructosa.
5. Obstrucción biliar (i.e., colestasis) o insuficiencia hepática.
6. Insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III y IV de la New York Heart Association.
7. Historia de drogadicción o dependencia de alcohol dentro de los últimos 6 meses.
8. Enfermedad inflamatoria aguda.
9. Pacientes con Diabetes mellitus.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se analizarán datos descriptivos con frecuencias, desviación estándar, y correlación de Pearson.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los información de los sujetos se obtendrán de la base de datos de los pacientes que firmaron su participación en el consentimiento informado del estudio clínico titulado Estudio aleatorizado abierto, para evaluar los efectos pleitropicos de azilsartán 40 mg y 80 mg durante 12 semanas sobre marcadores metabólicos en pacientes con hipertensión arterial, obesidad o diabetes mellitus tipo 2 con número de aprobación DI 12/404B/4/85.

No se realizarán maniobras de intervención a ninguno de los sujetos para el subanálisis de este proyecto.

Se cataloga el riesgo inferior al mínimo.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DIMENSIONES
Edad	Cantidad de años cumplidos a la fecha de realización del estudio	Número de años cumplidos del paciente al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	≥ 18 años y < de 65 años
Sexo	Constitución orgánica que distingue de hombre o mujer	Número de hombres incluidos en el estudio Número de mujeres incluidos en el estudio	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Glucosa de ayuno normal	Valor de glucosa en sangre medida en un paciente con ayuno de 8 horas	Medición de glucosa plasmática de ayuno con método cinético por medio de glucosa oxidasa con equipo UNICEL DXC800	Cuantitativa	Continua	Pacientes con glucosa de ayuno menor a 100 mg/dl
Alteración de glucosa plasmática de ayuno	glucosa plasmática de ayuno entre 100 y 125 mg/dl	Medición de glucosa plasmática de ayuno con método cinético por medio de glucosa oxidasa con equipo UNICEL DXC800	Cuantitativa	Continua	Pacientes con glucosa de ayuno entre 100 y 125 mg/dl
Intolerancia a la glucosa:	Glucosa plasmática 2 horas posterior de una sobrecarga oral de glucosa con 75 gramos que se encuentre entre 140 y 199 mg/dl	Medición de glucosa plasmática con método cinético por medio de glucosa oxidasa con equipo UNICEL DXC800	Cuantitativa	Continua	Pacientes con glucosa 2 horas luego de sobrecarga oral de glucosa entre 140 y 199 mg/dl
Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina A con una molécula de Hexosa unido de forma covalente al residuo NH ₂ -terminal valina de la cadena β.	Medición de hemoglobina glucosilada por colorimetría.	Cuantitativa	Continua	Pacientes con hemoglobina glucosilada entre 5.7 y 6.4%
Triglicéridos	Molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados.	Medición de triglicéridos por método de punto final a tiempo fijo.	Cuantitativa	Continua	Triglicéridos < 150 mg/dl: Rango Normal
Colesterol	Lípido esteroide, molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno (o esterano), constituida por cuatro carboxilos condensados	Medición de colesterol por método de punto final a tiempo fijo.	Cuantitativa	Continua	Colesterol < 200: Rango normal
Índice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo para evaluar su estado nutricional	Se realiza por medio de la formula: <u>Peso en Kilogramos</u> Talla en metros ²	Cuantitativa	Continua	IMC < 25: Normal IMC 25-29.9: sobrepeso IMC: 30-34.9: Obesidad leve IMC : 35-39.9: Obesidad moderada
Circunferencia de cintura	Medición de circunferencia de cintura que permite estimar la distribución de la grasa abdominal	Se debe trazar una línea imaginaria que parta del hueco de la axila hasta la cresta iliaca. Sobre ésta, se identifica el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca . En este punto se encuentra la cintura, se coloca la cinta métrica en el perímetro del punto antes mencionado y se procede a la medición, con el individuo de pié y la cinta horizontal.	Cuatitativa	Continua	>90 centímetros en hombres >80 centímetros en mujeres

RESULTADOS

EL estudio incluyó 113 pacientes de los cuales 90 (79.6%) pertenecían al sexo femenino y 23 (20.4%) al sexo masculino (Tabla No.1).

Tabla No. 1 Distribución de la población en base a sexo

SEXO	<i>fx</i>	%
Mujeres	90	79.6
Hombres	23	20.4
Total	113	100.0

El promedio de edad de los participantes del estudio fue de 43 años (± 11). El valor promedio de glucosa de ayuno fue de 90.42 mg/dl, a los 30 minutos fue de 143.21 mg/dl, a los 60 minutos de 143.73 mg/dl, a los 90 minutos de 131.01 mg/dl y a los 120 minutos de 112.49 mg/dl. El resto de características de la población puede apreciarse en la tabla No. 2.

Tabla No. 2 Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de la población

CARACTERISTICAS	Media	Desv. típ.
Edad (años)	43.96	11.00
Peso (kg)	82.38	14.44
IMC	33.52	4.70
Cintura (cms.)	101.20	10.98
HbA1c (%)	5.68	0.55
Glucosa de ayuno (mg/dl)	90.42	11.75
Glucosa a los 30 minutos (mg/dl)	143.21	27.79
Glucosa a los 60 minutos (mg/dl)	143.73	36.41
Glucosa a los 90 minutos (mg/dl)	131.01	32.64
Glucosa a los 120 minutos (mg/dl)	112.49	34.52
Colesterol Total (mg/dl)	187.61	31.41
Triglicéridos (mg/dl)	174.03	131.46
Colesterol HDL (mg/dl)	42.41	10.76

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

De los pacientes incluidos; al utilizar como criterio diagnóstico la hemoglobina glucosilada se documentaron un total de 65 sujetos con tolerancia normal a la glucosa (57.5%), 43 sujetos con prediabetes (38.1%) y 5 sujetos con diabetes (4.4%) como se puede apreciar en la tabla No. 3.

Tabla No 3. Categorización en base a hemoglobina glucosilada

Categoría	f_x	%
Normal	65	57.5
Prediabetes	43	38.1
Diabetes	5	4.4
Total	113	100.0

Se encontró que los pacientes con sobrepeso tuvieron una hemoglobina glucosilada en promedio de 5.59% (± 0.35), los pacientes con obesidad leve de 5.57% (± 0.39) y aquellos con obesidad moderada 5.87% (± 0.75).

Es importante recalcar que la relación de la hemoglobina glucosilada respecto las mediciones de la glucosa durante la curva de tolerancia es mayor a los 60 minutos en comparación con la glucosa de ayuno y a los 120 minutos; con una significancia estadística de 0.001. Lo que puede apreciarse en la tabla No.4.

Tabla No 4. Relación entre HbA1c y la curva de tolerancia a la glucosa

		HbA1c	Glucosa a los 60 min.	Glucosa de ayuno	Glucosa a los 120 min.
HbA1c	Correlación de Pearson	1	0.299**	0.269**	0.203*
	Sig. (bilateral)		0.001	0.004	0.031
	N	113	113	113	113

** . La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral). * . La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral).

En 2008 De Fronzo y colaboradores encontraron que un valor de glucosa a los 60 minutos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa mayor a 155 mg/dl puede predecir la progresión a diabetes mellitus en un promedio de 7 a 8 años; al dividir la población respecto este punto de corte se encontró que una glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos se asocia a menores valores de hemoglobina glucosilada; con una media de 5.60 % (± 0.58) respecto a los pacientes que presentaron una glucosa mayor a 155mg/dl; con una media de 5.85 % (± 0.43).

De los pacientes con glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa, presentaban con más frecuencia una hemoglobina glucosilada dentro de rango normales; encontrando que un 67.1% presentaba una hemoglobina glucosilada normal, un 28.9% en rango de prediabetes y un 3.9% en rango de diabetes; lo que difiere en proporciones respecto de los pacientes que presentaban una glucosa a los 60 minutos mayores a 155 mg/dl en quienes se documentó una hemoglobina glucosilada en rango normal únicamente en el 37.8% , en rango de prediabetes 56.8% y en rango de

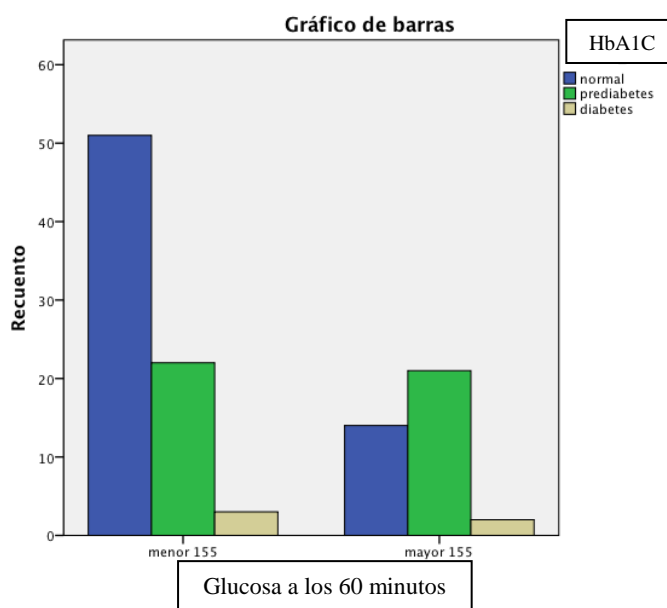
diabetes un 5.4% con una significancia estadística de 0.012, como se puede observar en la tabla No. 5 y en la grafica No. 1 .

Tabla No.5 Categoría de trastornos del metabolismo de carbohidratos en base a punto de corte propuesto de glucosa a los 60 minutos (155 mg/dl)

			HbA1c			Total
			Normal	Prediabetes	Diabetes	
Glucosa 60 min (mg/dl)	Menor 155	Recuento	51	22	3	76
		% dentro de glucosa 60 min.	67.1%	28.9%	3.9%	100.0%
		% del total	45.1%	19.5%	2.7%	67.3%
	Mayor 155	Recuento	14	21	2	37
		% dentro de glucosa 60 min.	37.8%	56.8%	5.4%	100.0%
		% del total	12.4%	18.6%	1.8%	32.7%
Total		Recuento	65	43	5	113
		% dentro de glucosa 60 min.	57.5%	38.1%	4.4%	100.0%
		% del total	57.5%	38.1%	4.4%	100.0%

X^2 : 8.883 p : 0.012

Grafica No. 1 Glucosa a los 60 minutos en relación a puntos de corte establecidos para hemoglobina glucosilada



COMPORTAMIENTO DE LA GLUCOSA DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA

La media de glucosa durante la realización de la curva de tolerancia oral en el total de la muestra en estudio fue: ayuno 90.42 mg/dl, 60 minutos 143.73 mg/dl, y 120 minutos 112.49 mg/dl.

Del total de pacientes se encontró que 76 (67.3%) de estos presentaba una glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos y 37 (32.7%) presentaba una glucosa mayor a 155 mg/dl a los 60 minutos.

Al evaluar la glucosa a los 120 minutos se encontró que 92 sujetos (81.4%) presentaba una tolerancia normal a la glucosa, 18 sujetos (15.9%) presentaban intolerancia a la glucosa y 3 sujetos (2.7%) se encontraban en rangos de diabetes.

Al comparar los niveles de hemoglobina glucosilada respecto los valores de glucosa en la curva de tolerancia oral a los 120 minutos se encontró que en un 72.2% de los casos coincidía con el diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos, encontrando una menor concordancia al relacionarlo con hemoglobina glucosilada normal o en rango de diabetes con una significancia estadística de 0.014, como se aprecia en la tabla No. 6.

Tabla No.6 Glucosa a los 120 minutos en base a HbA1c

			HbA1c			Total
			Normal	Prediabetes	Diabetes	
Glucosa a 120 min. (mg/dl)	Normal	Recuento	59	28	5	92
		%	64.1%	30.4%	5.4%	100.0%
		% del total	52.2%	24.8%	4.4%	81.4%
	Intolerancia	Recuento	5	13	0	18
		%	27.8%	72.2%	0.0%	100.0%
		% del total	4.4%	11.5%	0.0%	15.9%
	Diabetes	Recuento	1	2	0	3
		%	33.3%	66.7%	0.0%	100.0%
		% del total	0.9%	1.8%	0.0%	2.7%
Total		Recuento	65	43	5	113
		%	57.5%	38.1%	4.4%	100.0%

X^2 12.485 p : 0.014

Los pacientes que presentaron una glucosa a los 60 minutos menor a 155 mg/dl tenían menores niveles de glucosa de ayuno con un promedio de 87.91 mg/dl (\pm 8.78) comparado con lo que presentaron una glucosa mayor a 155 mg/dl quienes presentaron en promedio 95.57 mg/dl (\pm 15.11).

Los sujetos en quienes se documentó una glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos presentaban también menores valores de glucosa a los 30 minutos que quienes tenían una glucosa mayor a 155 mg/dl (133.95 vs. 162.24 mg/dl). Los demás parámetros metabólicos de la población al categorizarla en base a glucosa a los 60 minutos puede observarse en la tabla No.7.

Tabla No. 7 Características de la población en base a glucosa a los 60 minutos (155mg/dl) durante una curva de tolerancia oral a la glucosa.

	Glucosa a los 60 min (mg/dl)	N	Media	Desviación típ.
HbA1c (%)	Menor 155	76	5.60	0.58
	Mayor 155	37	5.85	0.43
IMC	Menor 155	76	33.11	4.82
	Mayor 155	37	34.37	4.37
Cintura (cms.)	Menor 155	76	99.57	10.57
	Mayor 155	37	104.56	11.18
Triglicéridos (mg/dl)	Menor 155	76	157.00	90.94
	Mayor 155	37	209.00	186.18
Colesterol HDL (mg/dl)	Menor 155	76	42.97	11.28
	Mayor 155	37	41.24	9.65

PESO

El peso promedio de los pacientes con sobrepeso fue de 69.29 kg (± 6.90), para sujetos con obesidad leve 80.54 kg (± 10.25), y con obesidad moderada de 94.81 kg (± 12.61).

Los pacientes con sobrepeso presentaron una media de circunferencia de cintura de 90.61 centímetros, (± 6.79), obesidad leve de 100 cms. (± 6.89) y los pacientes con obesidad moderada 110.94 centímetros (± 8.72).

De los pacientes con sobrepeso se observó que a medida incrementa peso, incrementa la glucosa de ayuno; en los pacientes con sobrepeso la glucosa de ayuno tuvo una media de 86.71 mg/dl (± 9.61), en pacientes con obesidad leve fue de 91.02 mg/dl (± 10.07) y en obesidad moderada de 92.69 mg/dl (± 14.31). Dicho comportamiento fue equiparable en los valores de glucosa en los minutos 30, 60, 90 y 120 de la curva. Lo que se puede apreciar en la tabla No. 8.

Tabla No. 8 Características de la población en base a Índice de Masa Corporal

Categorías	Sobrepeso	IC*	Obesidad leve	IC*	Obesidad moderada	IC*
Peso (Kg)	69.29 (± 6.90)	(66.76-71.82)	80.54 (± 10.25)	(77.39-83.70)	94.81 (± 12.61)	(90.72-98.90)
Cintura (cms.)	90.61 (± 6.79)	(88.12-93.10)	100 (± 6.89)	(97.88-102.12)	110.94 (± 8.72)	(108.12-113.77)
Glucosa de ayuno (mg/dl)	86.71 (± 9.61)	(87.92-94.12)	91.02 (± 10.07)	(94.12-97.33)	92.69 (± 14.31)	(127.91-145.89)
Glucosa 30 minutos (mg/dl)	136.90 (± 24.51)	(137.58-153.39)	145.49 (± 25.68)	(135.32-156.12)	145.72 (± 32.07)	(120.24-141.44)
Glucosa 60 minutos (mg/dl)	130.84 (± 28.89)	(120.24-141.44)	140.98 (± 38.20)	(129.22-152.73)	157.03 (± 36.20)	(145.29-168.76)
Glucosa 90 minutos (mg/dl)	122.03 (± 25.19)	(112.79-131.27)	129.44 (± 32.02)	(119.58-139.30)	139.87 (± 36.84)	(127.93-151.81)
Glucosa 120 minutos (mg/dl)	98.74 (± 28.65)	(88.23-109.25)	118.79 (± 32.73)	(108,72-128,86)	116.46 (± 38.27)	(104.06-128.87)

*IC: Intervalo de confianza

Se tomaron en cuenta además otros parámetros metabólicos como el perfil de lípidos, en los que no se encontró un patrón lineal respecto al peso siendo la media de colesterol total en pacientes con sobrepeso de 194.03 mg/dl (\pm 38.66), en obesidad leve 188.65 mg/dl (\pm 26.11) y obesidad moderada 181.36 (\pm 30.00).

En cuanto a los triglicéridos se encontró una media en pacientes con sobrepeso de 186.90mg/dl (\pm 176.85), en obesidad leve 183.53 mg/dl (\pm 139.83) y en obesidad moderada 153.31 mg/dl (\pm 62.86).

El colesterol HDL pareciera disminuir a medida que aumenta el peso; en pacientes con sobrepeso el promedio fue de 44.68 mg/dl (\pm 12.93), en obesidad leve 42.49 mg/dl (\pm 10.40) y en obesidad moderada 40.51 (\pm 9.04).

Individuos con glucosa plasmática a los 60 minutos menor de 155 mg/dl presentaron un peso promedio menor comparado con los pacientes con glucosa mayor a 155 mg/dl (81.25 vrs. 84.71 Kg respectivamente).

Respecto a la circunferencia de cintura los que presentaron glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos el promedio fue también menor; 99.57 cms. (\pm 10.57) respecto a individuos con glucosa mayor a 155 mg en los que la media fue de 104.56 cms. (\pm 11.18).

RIESGO

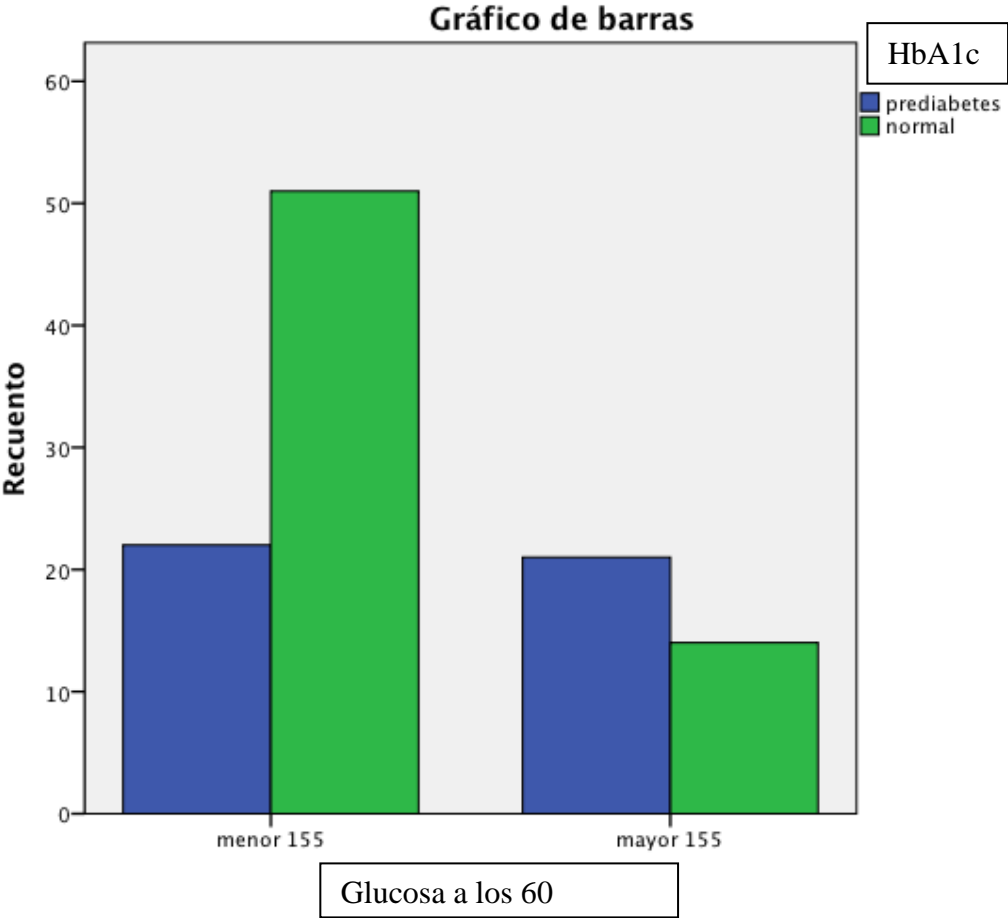
Al realizar estimación de riesgo, se encontró que una glucosa sérica mayor a 155 mg/dl a los 60 minutos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa conlleva un riesgo 2 veces mayor de presentar prediabetes (diagnosticada por hemoglobina glucosilada) que los pacientes que presentan una glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos (RR: 2); como se aprecia en Tabla No. 9 y grafica No.2.

Tabla No. 9 Hemoglobina Glucosilada en relación a glucosa a los 60 minutos.

Tabla de contingencia					
			HbA1c (%)		Total
			Prediabetes	Normal	
Glucosa 60 minutos (mg/dl)	Mayor 155	Recuento	21	14	35
	Menor 155	Recuento	22	51	73
Total		Recuento	43	65	108

(X^2 : 8.804 p :0.003 RR*: 2) *Riesgo Relativo

Grafica No.2 Hemoglobina glucosilada y su relación con glucosa a los 60 minutos (150 mg/dl)



DISCUSIÓN

Múltiples estudios de investigación han encontrado variabilidad respecto a la hemoglobina glucosilada de acuerdo a la etnia y como ésta se comporta en relación a la curva de tolerancia oral a la glucosa. En 2008 se realizó un estudio en el cual se encontró una fuerte asociación respecto a la glucosa a los 60 minutos mayor a 155 mg/dl durante una curva de tolerancia oral y el desarrollo posterior de diabetes mellitus; en promedio de 7 a 8 años.

Algunos estudios en población asiática principalmente han encontrado una mayor correlación entre la hemoglobina glucosilada y la glucosa de ayuno.

Nuestro estudio arroja resultados considerables a este respecto apoyando la teoría a nivel internacional de las variaciones en el comportamiento metabólico respecto a la etnia.

Al evaluar el comportamiento de hemoglobina glucosilada respecto al peso se encontró que al aumentar este, parecieran aumentar también los valores de hemoglobina glucosilada, lo anterior se considera puede estar en relación a los mecanismos de homeostasis de la glucosa alterados inherentes al estado de obesidad.

Sin embargo a diferencia de estudios en población europea y asiática se encontró una mayor relación entre la hemoglobina glucosilada y la glucosa a los 60 minutos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (X^2 0.299, p : 0.001); en comparación con la glucosa de ayuno y a los 120 minutos, lo que apoya la hipótesis de que el comportamiento metabólico varía respecto a etnia.

Además resulta importante sobre todo al realizar métodos diagnósticos como es el caso de la curva de tolerancia oral a la glucosa en donde habitualmente se utiliza únicamente la glucosa de ayuno y a los 120 minutos, lo que generaría la necesidad de implementar la utilización de la glucosa a los 60 minutos en la población mexicana.

El presente estudio también arroja como resultado importante que al evaluar la glucosa a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral a la glucosa, si esta es menor a 155 mg/dl hay más probabilidades de encontrar una hemoglobina glucosilada entre rangos normales (67.1%) (X^2 : 8.883, p : 0.012); mientras que si la glucosa es mayor a 155 mg/dl se encontró una hemoglobina glucosilada normal únicamente en 37.8 % de los casos. Lo anterior podemos asumir reflejo de una mejor tolerancia a los hidratos de carbono en pacientes con glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos, lo que podríamos inferir es resultados de una adecuada función de la célula beta pancreática.

Importante es también mencionar que al evaluar a los sujetos con glucosa menor a 155 mg/dl a los 60 minutos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa, estos presentaban menores valores de glucosa de ayuno (87.91 mg/dl) en comparación con quienes presentaban glucosa mayor a 155 mg/dl quienes presentaban valores más altos (95.57 mg/dl).

Lo anterior es de suma importancia ya que en estudios previos además de la predicción de diabetes al encontrar una glucosa por arriba de 155 mg/dl a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral; se ha encontrado que individuos con glucosa de ayuno arriba de 94.5 mg/dl también presentan un mayor riesgo para el desarrollo de diabetes.

Lo que concuerda con nuestros resultados ya que los individuos con glucosa a los 60 minutos mayor a 155 mg/dl presentaban una glucosa de ayuno promedio mayor a 94.5 mg/dl (95.57 mg/dl) lo que coloca a esta población en franco riesgo de progresar a diabetes mellitus.

En cuanto al peso parece existir una relación a la alza en parámetros metabólicos a medida que aumenta el IMC, encontrándose mayores valores de glucosa en todos los tiempos de la curva de tolerancia (ayuno, 30, 60, 90 y 120 minutos) en pacientes con obesidad moderada

respecto a pacientes únicamente con sobrepeso; lo anterior apoya la teoría de que el estado de obesidad provoca disfunción en la célula beta pancreática, lo cual asociado al estado de insulino resistencia que per se conlleva la obesidad, dichas alteraciones culminan en una menor regulación y en el fracaso para lograr a nivel plasmático valores de glucosa en rangos aceptables para el adecuado funcionamiento celular.

No pareciera existir una relación lineal respecto al peso y al perfil de lípidos, aparentemente no existe una correlación entre el peso y niveles más altos de colesterol total y triglicéridos; aunque en relación al colesterol HDL este presenta menores niveles en sujetos con obesidad moderada que en sujetos únicamente con sobrepeso. Sin embargo el presente estudio no fue diseñado para esto por lo que para aseverar lo anterior será necesario realizar nuevos estudios.

Sumamente importante es haber documentado un mayor riesgo de encontrar una hemoglobina glucosilada en rangos de prediabetes si se presenta una glucosa a los 60 minutos en una curva de tolerancia mayor a 155 mg/dl (X^2 : 8.804, p :0.003); lo que indica que en la población mexicana específicamente el tomar en cuenta únicamente la glucosa a los 120 minutos como parámetro diagnóstico, podría hacer que se obviasen sujetos que se encuentran en alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus, el mismo que ya se encuentra en toda la población únicamente por la etnia.

Al realizarse una estimación de riesgo relativo es además notable el hallazgo que una glucosa mayor a 155 mg/dl a los 60 minutos durante una curva de tolerancia a la glucosa conlleva 2 veces más riesgo (X^2 : 8.804 p :0.003, RR: 2) de presentar prediabetes; que la presencia de una glucosa menor a 155 mg/dl, lo que podría ser empleado como un nuevo método de detección temprana respecto a la alteración de la tolerancia a los carbohidratos y evitar así las complicaciones inherentes a la misma.

Los resultados en nuestro estudio sugieren que los valores de la glucosa a los 60 minutos en la curva de tolerancia son de suma importancia, y que podrían utilizarse como un nuevo punto de corte en la población mexicana; sin embargo deberán realizarse estudios de mayor alcance para corroborar los datos obtenidos en la presente investigación.

CONCLUSIONES

1. Existe una correlación positiva entre la hemoglobina glucosilada y la glucosa a los 60 minutos en una curva de tolerancia oral a la glucosa y esta es mayor respecto a la glucosa de ayuno y a los 120 minutos (X^2 0.299 p: 0.001).
2. La correlación de hemoglobina glucosilada con la glucosa de ayuno es de 0.269 , y con la glucosa a los 120 minutos es de 0.203, ambas menores al compararla con la glucosa a los 60 minutos en una carga de tolerancia oral a la glucosa.
3. La presencia de una glucosa a los 60 minutos mayor a 155 mg/dl en una curva de tolerancia oral a la glucosa conlleva un riesgo 2 veces mayor para presentar prediabetes (diagnosticado por hemoglobina glucosilada) comparado con la presencia de una glucosa menor a 155 mg/dl.
4. Los pacientes con obesidad moderada presentan mayores niveles de glucosa tanto en ayuno como a los 120 minutos en una curva de tolerancia a la glucosa en comparación con los pacientes que presentan sobrepeso.
5. Los pacientes con una glucosa a los 60 minutos menor a 155 mg/dl presentan menor índice de masa corporal que los pacientes con una glucosa a los 60 minutos mayor a 155mg/dl.
6. Los pacientes que presentan una glucosa mayor a 155 mg/dl a los 60 minutos tienen mayor circunferencia de cintura (104.56 cms.) en comparación con los pacientes con glucosa menor a 155 mg/dl (99.57 cms.).
7. Se encontraron valores más altos de triglicéridos en pacientes que presentaban una glucosa a los 60 minutos mayor a 155 mg/dl.
8. Se documentaron discretamente menores niveles de colesterol HDL en pacientes con glucosa a los 60 minutos mayor a 155 mg/dl.
9. En la población mexicana la glucosa a los 60 minutos explica el 60% del valor de hemoglobina glucosilada.
10. Se necesitan estudios con mayor alcance estadístico para proponer la glucosa mayor a 155 mg/dl a los 60 minutos como nuevo punto de corte en la población mexicana.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FASE DEL ESTUDIO	MESES					
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración de protocolo	X	X	X			
Comité de Ética				X	X	
Análisis de resultados					X	X
Presentación de informe final						X

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Martin Buyschaert et al, Definition of Prediabetes *Med Clin N Am* 2011; 95: 289–297.
3. Stephen Colagiuri, Epidemiology of Prediabetes *Med Clin N Am* 2011; 95: 299–307.
4. Cuauhtémoc Vázquez Chávez, et al Incidencia y factores de riesgo para desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana previamente normoglucémica *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003; 11:28–33.
5. Ele Ferrannini et al Pathophysiology of Prediabetes *Med Clin N Am* 2011; 95: 327–339.
6. Jonathan Shaw, Diagnosis of Prediabetes *Med Clin N Am* 2011;95: 341–352.
7. Michael Bergman Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus *Endocrine* 2013;43:504–513.
8. B. Antuna-Puente et al How can we measure insulin sensitivity and resistance *Diabetes & Metabolism* 2011;37: 179–188 .
9. Mustafa Kanat Impaired Early, but not late-phase insulin secretion in subjects with impaired fasting glucose *Acta Diabetology* 2011; 48:209–217.
10. Carlos Lorenzo et al Impaired Glucose Tolerance and Obesity as Effect Modifiers of Ethnic Disparities of the Progression to Diabetes *Diabetes Care* 2012;35:2548–2552.
11. Tomoshigue Hayashi, et al Patterns of Insulin Concentration During the OGTT Predict the Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Americans *Diabetes Care* 2013;36:1229–1235.
12. Kong As, et al. Acanthosis Nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice based research network consortium a primary care Multi-Ethnic Network study. *J Am Board Fam Med* 2010;23:476 .
13. Sharda S, Panigrahi I, Gupta K, et al. A newborn with acanthosis nigricans: can it be Crouzon syndrome with acanthosis nigricans *Pediatrics Dermatology* 2010; 27:43.
14. Christos Mantzoros, Insulin resistance: Definition and clinical spectrum up to date 2013;2-6.
15. American Diabetes Association ,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* Volume 2014; 37:201-204.
16. Timothy. Lyons Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers *Translational Research* 2012;159:303-312.
17. Annunziata Lapolla et al Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins *Clinical Biochemistry* 2005 ;38: 103– 115.
18. Saheem Ahmad et al Glycooxidation of biological macromolecules: A critical approach to halt the menace of glycation *Glycobiology Advance oxford journals* 2014; 1-43.
19. William H. Herman Do Race and Ethnicity Impact Hemoglobin A1c Independent of Glycemia? *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:656-660.

20. William H. Herman Racial and Ethnic Differences in Mean Plasma Glucose, Hemoglobin A1c, and 1,5-Anhydroglucitol in Over 2000 Patients with Type 2 Diabetes *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:1689–1694.
21. Miranda Priya 1-Hour Venous Plasma Glucose and Incident Prediabetes and Diabetes in Asian Indians *Diabetes Technology & Therapeutics* 2013; 15:497-501.
22. Andy Menke Hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose distributions in U.S. population subgroups: NHANES 2005-2010 *Annals of Epidemiology* 2014;24: 83-89.
23. Chul-Hee Kim Discordance between fasting glucose-based and hemoglobin A1c-based diagnosis of diabetes mellitus in Koreans *diabetes research and clinical practice* 2011; 91:8 – 10.
24. B. Kumaravel et al Use of haemoglobin A1c to detect impaired fasting glucose or Type 2 diabetes in a United Kingdom community based Population *diabetes research and clinical practice* 2012; 96: 211–216.
25. Lawrence S.C. Law Haemoglobin A1c is superior to fasting glucose in predicting the incidence of diabetes over 8 years among Chinese *diabetes research and clinical practice* 2011; 91: 53–56.
26. Fernando Guerrero-Romero et al Association of C-reactive protein Levels with Fasting and Postload Glucose Levels According to Glucose Tolerance Status *Archives of Medical Research* 2014;45:70-75.
27. Ayfer Colak et al Postload hyperglycemia is associated with increased subclinical inflammation in patients with prediabetes *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2013; 73: 422–427.
28. S. Calanna et al Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;24:670-676.
29. Muhammad A. Abdul-Ghanione 1-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes *Diabetes Care* 2008; 31:1650–1655.
30. Chun-Mei Qin et al The change in one-hour postload plasma glucose levels, and an analysis of its related factors in abdominally obese Han Chinese men with normal glucose tolerance *Journal of Diabetes and Its Complications* 2012;26: 536–539.
31. Masanori Shimodaira Correlation between serum lipids and 1-hour postload plasma glucose levels in normoglycemic individuals *Journal of Clinical Lipidology* 2014;8:217–222.