



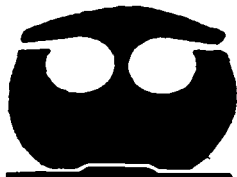
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"ESTUDIO BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 A 2 AÑOS DE
DIAGNÓSTICO"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
PRESENTA
NORMA ANGÉLICA QUIROZ FRANCO



MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2002



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.

Paginación

Discontinua

Jurado asignado:

Presidente	RAÚL AGUILAR CABALLERO
Vocal	LAURA PENICHE VILLALPANDO
Secretario	MIGUEL CRUZ LÓPEZ
1er. Suplente	REBECCA E. FRANCO Y BOURLAND
2do. Suplente	ROSALINDA VELÁSQUEZ SALGADO

**ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN BIOQUÍMICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



Asesor Doctor Miguel Cruz López



Sustentante Norma Angélica Quiroz Franco

DEDICATORIAS

A Mi Mamá,
a mi hija Daniela,
a mis hermanas Carmen, Martha, Rosa y Lili,
a mis sobrinas y sobrinos Paulina, Victoria, Aameyalia,
Sofía, Iovalli y Emiliano

Por su amor y apoyo sin condiciones

AGRADEZCO

DE MANERA ESPECIAL AL DR. MIGUEL CRUZ, POR SU DEDICACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE ESTA TESIS.

AL DR. JESÚS KUMATE, JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN BIOQUÍMICA, POR SU APOYO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

AL DR. NIELS WACHER Y A LOS DOCTORES DE LAS 10 UMF QUE PARTICIPAN EN ESTE PROYECTO.

A LA MATEMÁTICA MARGARITA JIMÉNEZ; A LA DRA. CALDERON Y A RICARDO, POR LA ASESORÍA Y APOYO PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

A TODOS LOS COMPAÑEROS DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN BIOQUÍMICA POR SUS APORTES Y APOYO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A MI FAMILIA POR SU SIEMPRE INCONDICIONAL AYUDA.

CONTENIDO

	Página
ABREVIATURAS	i
INDICE DE FIGURAS, CUADROS Y TABLAS	iv
RESUMEN	vi
I. ANTECEDENTES	1
I.1. IMPACTO SOCIAL DE LA DIABETES TIPO 2	1
I.2. METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN EL ORGANISMO	2
I.2.1. Acción de la insulina	2
I.2.2. Proceso de incorporación de la glucosa a la célula	4
I.2.3. Interrelación del metabolismo de la glucosa con otras vías	6
I.3. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	7
I.3.1. Diabetes tipo 1	9
I.3.2. Diabetes gestacional	9
I.3.3. Otros tipos específicos de diabetes	10
I.4. CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 2	11
I.4.1. Descripción de la enfermedad	11
I.4.2. Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa	12
I.4.3. Factores de riesgo	14
I.5. ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DIABETES TIPO 2	15
I.5.1. Estado hiperosmolar no cetótico	15
I.5.2. Acidosis láctica	16
I.5.3. Cetoacidosis diabética	17
I.6. COMPLICACIONES CLÍNICAS EN LA DIABETES TIPO 2	18
I.7. PARAMETROS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 2	21
I.8. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CONTROL PARA EL PACIENTE DIABÉTICO	23
II. JUSTIFICACIÓN	26
III. OBJETIVOS	28

IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	29
IV.1.	POBLACIÓN EN ESTUDIO	29
IV.2.	MATERIAL BIOLÓGICO	29
	IV.2.1. Sueros	29
	IV.2.2. Sangre total	30
	IV.2.3. Orina de 24 horas	30
IV.3.	REACTIVOS	30
IV.4.	MATERIALES	31
IV.5.	EQUIPO	31
IV.6.	MÉTODOS	32
	IV.6.1. Estandarización de los métodos	32
	IV.6.1.1. Multianalizadores Synchron CX4Δ y Hitachi 912	32
	IV.6.1.2. Calibración	33
	IV.6.1.3. Control de calidad	34
IV.7.	PRINCIPIOS METODOLÓGICOS	35
	IV.7.1. Determinación de glucosa	35
	IV.7.2. Determinación de HbA _{1c}	36
	IV.7.3. Determinación de creatinina	37
	IV.7.4. Determinación de colesterol total	38
	IV.7.5. Determinación de HDL	38
	IV.7.6. Determinación de LDL	39
	IV.7.7. Determinación de triglicéridos	40
	IV.7.8. Determinación de microalbuminuria	41
V.	RESULTADOS	42
VI.	DISCUSIÓN	56
VII.	CONCLUSIONES	63
VIII.	RECOMENDACIONES	64
IX.	BIBLIOGRAFIA	65
X.	ANEXO1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON EL PROGRAMA SPSS	77

ABREVIATURAS

Ac	anticuerpo
ADA	Asociación Americana de Diabetes (del inglés)
ADP	adenosin difosfato
Ag	antígeno
AGA	alteración de la glucosa en ayuno
AGEs	productos finales de la glicación avanzada (del inglés)
ATP	adenosin trifosfato
CAD	enfermedad ateroscoronaria (en inglés)
cm	centímetros
CO ₂	bióxido de carbono
DHBS	ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfónico
DKA	cetoacidosis diabética (del inglés)
dL	decilitros
DNA	ácido desoxirribonucleico
DSBmT	N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toludina disodio
EDTA	ácido etilendiamino tetraacético
EHNC	estado hiperosmolar no cetótico
FADH ₂	dinucleótido de adenina- flavina reducido
g	gramos
GAD	descarboxilasa del ácido glutámico (del inglés)
GLUT	transportador de la glucosa
H ₂ O	agua
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HbA _{1c}	hemoglobina glucosilada
HBSAg	antígeno de superficie de la hepatitis B (del inglés)
HCG	hormona gonadotropina coriónica (del inglés)
HCV	virus de la hepatitis C (del inglés)
HDL	lipoproteínas de alta densidad
IFN	interferón
HIV	virus de inmunodeficiencia adquirida (del inglés)
HLA	complejo principal de histocompatibilidad (del inglés)
HNC	coma hiperosmolar no cetótico (del inglés)

HPL	hormona lactógeno placentario humano (del inglés)
hr	hora
ICA	antígenos de las células de los islotes pancreáticos (del inglés)
ICC	índice cintura cadera
IMC	índice de masa corporal (Kg/m ²)
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IR	receptor de la insulina (del inglés)
IRS	sustrato del receptor de la insulina (del inglés)
ITG	Intolerancia a la glucosa
Kg	kilogramos
LDL	lipoproteínas de baja densidad
m ²	metros cuadrados
mg	miligramos
min	minutos
mmHg	milímetros de mercurio
mmol	milimol
MODY	diabetes juvenil desarrollada en la madurez (del inglés)
NAD	dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH	dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido
nm	nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana.
O ₂	oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PEPCK	fosfoenolpiruvato carboxilasa (del inglés)
pH	potencial de iones hidrógeno
PI-3-K	fosfatidilinositol-3-cinasa
QM	quilomicrones
RNA	ácido ribonucleico
SNC	sistema nervioso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSA	Secretaría de Salubridad y Asistencia
TG	triglicéridos
TRIS	Tris hidroximetil-aminometano

UMF	Unidad de Medicina Familiar
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad.
μl	microlitros
μmol	micromol

INDICE DE FIGURAS, CUADROS Y TABLAS

	Página
FIGURAS	
Figura 1. Incremento de la diabetes en el mundo.	1
Figura 2. Acción de la insulina.	3
Figura 3. Mecanismo celular de incorporación de la glucosa.	5
Figura 4. Relación del metabolismo de la glucosa con otras vías.	7
Figura 5. Modelo de progresión de la patogénesis de la diabetes tipo 2.	11
Figura 6. Causas de la resistencia a la insulina.	13
Figura 7. Conversión de piruvato a lactato.	16
Figura 8. Hiperglucemia y microangiopatía diabética.	19
Figura 9. Glicación y aterogénesis.	20
Figura 10. Distribución de la cohorte por género.	42
Figura 11. Frecuencia de la población por IMC.	43
Figura 12. Distribución de la población por edad.	46
Figura 13. Valores de glucosa y HbA _{1c} en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.	48
Figura 14. Valores de triglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.	49
Figura 15. Valores de colesterol total en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.	50
Figura 16. Valores de HDL en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.	51
Figura 17. Valores de LDL en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.	52
Figura 18. Valores de depuración de creatinina en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.	54
Figura 19. Frecuencia de pacientes con diabetes tipo 2 con normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria.	55

CUADROS

Cuadro 1.	Efectos de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.	4
Cuadro 2.	Clasificación de la diabetes mellitus.	8
Cuadro 3.	Clasificación de otros tipos de diabetes de acuerdo al origen del padecimiento.	10
Cuadro 4.	Factores de riesgo.	14
Cuadro 5.	Perfil bioquímico en EHNC.	16
Cuadro 6.	Perfil bioquímico en acidosis láctica.	17
Cuadro 7.	Complicaciones micro y macro vasculares.	18
Cuadro 8.	Determinación de glucemia capilar.	21
Cuadro 9.	Diagnóstico de diabetes mellitus.	22
Cuadro 10.	Parámetros bioquímicos de control.	23

TABLAS

Tabla 1.	Características antropométricas y presiones arteriales de los pacientes con diabetes tipo2.	44
Tabla 2.	Características bioquímicas de los pacientes con diabetes tipo2.	45
Tabla 3.	Características bioquímicas de funcionamiento renal de los pacientes con diabetes tipo2.	53

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico debido a una deficiencia en la secreción de insulina o a un grado variable de resistencia a la acción de la hormona en tejido periférico. La patogénesis se asocia a la combinación de factores como predisposición genética, hábitos alimenticios, estilo de vida, edad, obesidad, dislipidemia e hipertensión (síndrome metabólico). Se considera que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina son el origen de las complicaciones micro y macrovasculares. El propósito de este trabajo es conocer los aspectos clínicos y bioquímicos de los pacientes con diabetes tipo 2 a 2 años de diagnóstico. Los resultados mostraron que 65.7% de los pacientes son mujeres y 34.3% hombres, con una edad promedio de 51 ± 10.4 años. El promedio del índice de masa corporal (IMC) fue de 30.41 ± 5.1 Kg/m² y el de la relación cintura/cadera (ICC) de 0.92 ± 0.08 . 48.3% de la población es obesa y 40.3% presenta sobrepeso. Los valores de las presiones arteriales fueron normales, pero 5.6% de la población presentó presión sistólica ≥ 140 y 11.3% presión diastólica ≥ 90 . Los promedios de glucosa (158.5 ± 61.1 mg/dL), HbA_{1c} ($8.1 \pm 2.5\%$) y TG (219.8 ± 162.3 mg/dL), son altos con respecto a lo normal; contrariamente a los de colesterol total (210.1 ± 47.3 mg/dL), HDL (42.3 ± 15.9 mg/dL) y LDL (100.4 ± 28.3 mg/dL). De las 1076 muestras de orina analizadas, 1027 presentaron normoalbuminuria, 34 microalbuminuria y 15 proteinuria. El perfil bioquímico reveló que los pacientes presentan un descontrol de los niveles de glucosa plasmática, de HbA_{1c} y de TG; particularmente los valores de TG son más altos en los hombres, pero los niveles de HDL y LDL son más bajos.

I. ANTECEDENTES

I.1. IMPACTO SOCIAL DE LA DIABETES TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica degenerativa, que en México se ha convertido en una de las 3 enfermedades de mayor incidencia y la cuarta causa de mortalidad (1). Alrededor de 8.2% de la población entre 20 y 69 años padece diabetes, y cerca del 30% de los individuos afectados desconoce que la tiene (2).

Dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la diabetes tipo 2 es la segunda causa de consulta en Medicina Familiar y la primera de especialidades (3). La atención al paciente diabético cuesta más de 5 mil millones de pesos/año, donde el 47% se destina en atención y 23% al tratamiento por insuficiencia renal (4).

Se ha estimado que en el mundo existen aproximadamente 143 millones de personas diabéticas; casi 5 veces más que hace 10 años (5). Esta cifra será probablemente el doble para el 2030 (6).

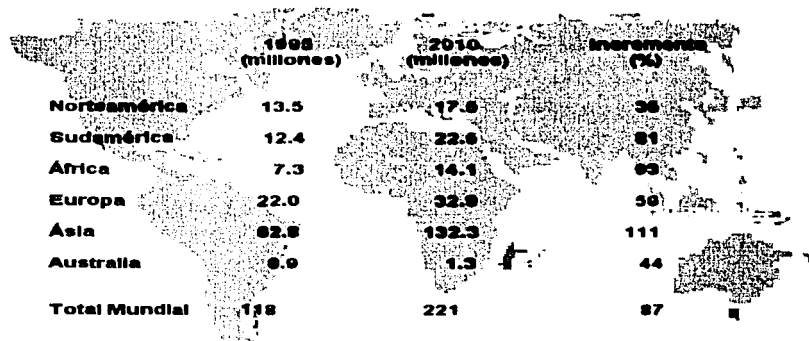


Figura 1. Incremento de la diabetes en el mundo (Tomado de Nature, 2000).

1.2. METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN EL ORGANISMO

Para garantizar la supervivencia y las funciones apropiadas del organismo, es necesario un suministro continuo de glucosa. El balance entre la utilización y producción de glucosa es mantenido por dos hormonas opuestas: el glucagon y la insulina. Estas hormonas actúan para establecer la homeostasis durante una gran variedad de condiciones fisiológicas (5,7).

La fuente primaria para obtener energía en el organismo es el adenosin trifosfato (ATP), generado por la oxidación de la glucosa. La entrada de este carbohidrato a la célula es controlada por múltiples señales que se activan después de la interacción de la insulina con su receptor. Una vez que la glucosa se encuentra en el interior de la célula, se inician diversas reacciones enzimáticas que en función de las necesidades celulares, siguen una ruta metabólica específica (7).

1.2.1. Acción de la insulina

En respuesta al incremento de los niveles de glucosa y aminoácidos en plasma, la insulina es secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Por el contrario, cuando baja la concentración de glucosa, las células α , ubicadas alrededor de las β , secretan glucagon. Las células α y β son extremadamente sensibles y regulan la síntesis y secreción de hormonas en respuesta a pequeños cambios en los niveles de glucosa plasmática (5). La insulina promueve la captación de carbohidratos, grasas y proteínas; mientras que el glucagon, actúa en hígado sobre la síntesis y secreción de glucosa, acetoacetato y β -hidroxibutirato (7).

La insulina tiene actividad principalmente sobre las células hepáticas, cardíacas, esqueléticas y en tejido adiposo. La insulina está constituida por dos cadenas polipeptídicas A y B, unidas por puentes disulfuro (8). En el hígado, la insulina inhibe la producción y liberación de glucosa bloqueando la gluconeogénesis y glucogenólisis, controlando la actividad de enzimas metabólicas para la fosforilación o desfosforilación (quinasas). La insulina también regula la expresión de

un número de genes que codifican para enzimas hepáticas; por ejemplo, inhibe la transcripción del gen que codifica para fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK del inglés) (5).

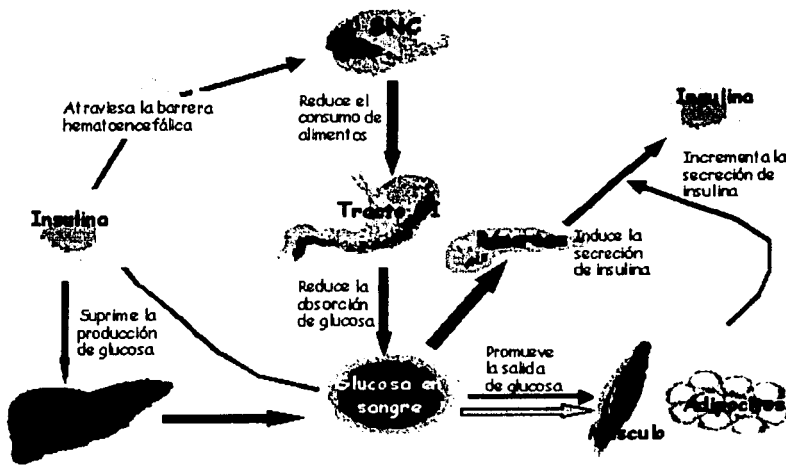


Figura 2. Acción de la insulina (Tomado de Nature, 2000).

El papel regulador de la insulina no sólo es importante en el metabolismo de los carbohidratos, también en otras vías metabólicas, principalmente las que involucran lípidos y proteínas. La insulina estimula la síntesis de proteínas y en su ausencia hay rompimiento de proteínas musculares, como primer proveedor de aminoácidos para la gluconeogénesis y urogénesis hepáticas (7). En tejido adiposo, la insulina estimula la activación de las enzimas que intervienen en la lipogénesis promoviendo el almacenamiento de glucosa como lípido. La insulina también tiene un efecto sobre la lipólisis, principalmente por inhibición de la enzima

lipasa y cuando existe deficiencia o ausencia de la hormona se promueve la lipólisis, la β -oxidación y la cetogénesis (5,9).

EFECTOS DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE		
CARBOHIDRATOS	LÍPIDOS	PROTEÍNAS
<ul style="list-style-type: none"> • En tejido adiposo y músculo, aumenta el transporte de glucosa y estimula a la enzima glucógeno sintasa • Aumenta la glucólisis estimulando la síntesis de glucógeno, proteínas y triacilglicéridos • En hígado, aumenta la actividad de la glucocinasa; inhibe la glucogenólisis, gluconeogénesis, urogénesis y cetogénesis • En hígado y tejido adiposo disminuye la velocidad de oxidación de glucosa (vía de las pentosas fosfato) 	<ul style="list-style-type: none"> • En tejido adiposo inhibe la lipólisis • En hígado inhibe la síntesis de cuerpos cetónicos • En tejido adiposo o hígado estimula la síntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos 	<ul style="list-style-type: none"> • En músculo, tejido adiposo e hígado aumenta la velocidad de transporte de aminoácidos y la velocidad de síntesis de proteínas • En músculo disminuye la velocidad de degradación de proteínas

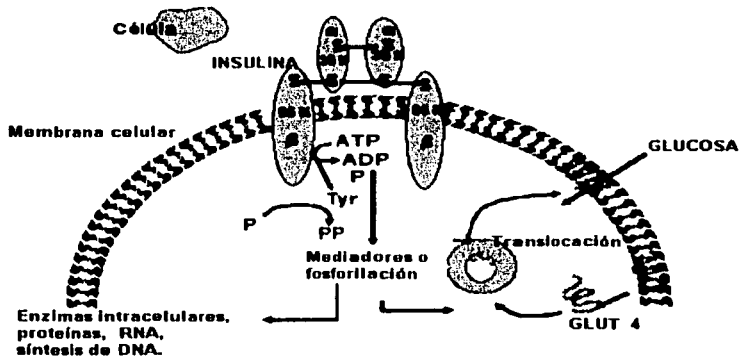
Cuadro 1. Modificado de Zárate, 1997 y Halabe, 1999.

1.2.2. Proceso de incorporación de la glucosa a la célula

La insulina ejerce su acción para el control de la glucosa de manera indirecta a través del receptor de la insulina (IR del inglés). El IR se expresa en la superficie de las células musculares, hepáticas, pancreáticas, en tejido adiposo y está formado por dos cadenas α y dos cadenas β (10,11,12). La insulina interactúa con las cadenas α del receptor provocando su cambio conformacional y la autofosforilación de las cadenas β , dando inicio al proceso de incorporación de la glucosa a la célula

(13,14,15). Después de la autofosforilación de las cadenas β del receptor, se inicia la activación de los sustratos del receptor de la insulina (IRSs del inglés), siendo IRS-1 e IRS-2 responsables del control de la glucosa por la vía de la insulina (16,17). El IRS activa a la enzima fosfatidilinositol-3-cinasa (PI-3-K) permitiendo que ésta a su vez, inicie otra serie de activaciones y asociaciones de proteínas que rodean a las vesículas que contienen a los transportadores de glucosa (GLUT) (14).

Mecanismo Celular de Acción a la Insulina



KRUSZYNSKA Y; OLEFSKY JM; J INVEST MED. 1998, 44: 413-428

Figura 3. Mecanismo celular para la incorporación de la glucosa.

El GLUT4 es el principal transportador activo de glucosa al interior de las células, en la señalización vía insulina (18,19,20,21,22). En ausencia de insulina, alrededor del 90% del GLUT4 se encuentra intracelularmente secuestrado en vesículas que son llevadas hacia la membrana plasmática por la activación previa del complejo proteico PI-3-K y otras proteínas (23,24,25). En esta asociación participan las proteínas del citoesqueleto como la actina y la tubulina que interactúan con los complejos proteicos para la movilización y anclaje de los GLUT en la membrana plasmática (22).

1.2.3. Interrelación del metabolismo de la glucosa con otras vías

El metabolismo de la glucosa no sólo es importante como mecanismo para la obtención de energía, sino también porque se relaciona estrechamente con diversas rutas metabólicas. Una vez en el interior de la célula, la glucosa fosforilada por la hexocinasa puede seguir varios caminos metabólicos, entre ellos la glucólisis, la glucogénesis, la lipogénesis, etc. (26,27).

La glucólisis se lleva a cabo en el citoplasma y es el proceso de oxidación de la glucosa para generar ATP mediante las reacciones enzimáticas para formar 2 moléculas de piruvato, 2 de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH) y 4 de ATP. La familia de enzimas hexocinasa I, II y III fosforilan la glucosa tomando un grupo fosfato de una molécula de ATP para formar glucosa-6-fosfato (Glu-6-P) y adenosin difosfato (ADP) (28). La actividad de la glucocinasa esta regulada por la concentración de la Glu-6-P (29), la cual se hidroliza en dos triosas interconvertibles: la dihidroxiacetona fosfato y el D-gliceraldehído-3-fosfato. Esta última molécula se transforma a piruvato, el cual a su vez puede seguir dos diferentes vías: oxidarse a acetyl-CoA por acción del complejo enzimático de la piruvato deshidrogenasa, o convertirse a lactato por vía anaerobia (28). La oxidación del piruvato se lleva a cabo en el interior de la mitocondria hasta convertirse en acetyl-CoA. Esta última molécula entra al ciclo de los ácidos tricarbóxicos (TCA, del inglés), para producir CO_2 , H_2O , 4 moléculas de NADH y una de dinucleótido de adenina- flavina reducido (FADH_2). Las moléculas de NADH y FADH_2 , proveen de energía para la producción de ATP por fosforilación oxidativa en la cadena de transportadores de electrones (7,30).

La glucosa fosforilada también puede ser almacenada como glucógeno debido a la activación de la enzima glucógeno sintasa (5). La síntesis de glucógeno (glucogénesis), ocurre principalmente en hígado y células musculares. Cuando la célula requiere de una fuente energética y no puede movilizar o metabolizar lípidos, se promueve la glucogenólisis (hidrólisis del glucógeno), para obtener glucosa. La acción de la glucógeno fosforilasa sobre el glucógeno produce glucosa-1-fosfato, que pasa a Glu-6-P por acción de la fosfoglucomutasa. En hígado, la Glu-6-P puede ser desfosforilada y pasar como glucosa al torrente sanguíneo; sin embargo,

en músculo esto no es posible debido a la falta de la enzima glucosa-6- fosfatasa (7,31).

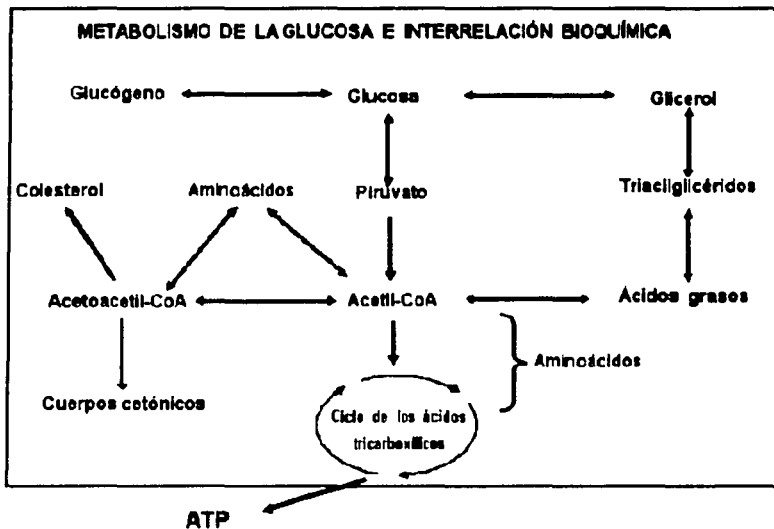


Figura 4. Relación del metabolismo de la glucosa con otras vías. Modificado de Lifshitz y Halabe, 2000.

Como se ha descrito, la célula cuenta con diversos mecanismos que activan e interrelacionan las diferentes rutas metabólicas en función de sus necesidades (9). Así, el metabolismo de la glucosa está en función de las necesidades energéticas de la célula ya sea almacenándose como glucógeno; transformarse hasta piruvato o lactato; oxidarse hasta acetil-CoA y entrar al ciclo de los ácidos tricarbónicos, continuar por la vía de la lipogénesis o de la cetogénesis, etc. (26,27,31).

1.3. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

A nivel internacional, dos grupos han clasificado a la diabetes: "The Expert Comité on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus" (32,33) y "The World Health Organization (WHO)", con base en las características y el origen del padecimiento (2,34).

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS OMS (1997) y Asociación Americana de Diabetes (2002)	
CLASE CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS
Diabetes Tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Destrucción de las células β del páncreas • Generalmente los pacientes presentan deficiencia total de insulina (insulinopenia), la que se trata con insulina • Cetonuria asociada a hiperglucemia • Subtipos: mediada inmunológicamente o idiopática • Los pacientes son casi siempre menores de 30 años
Diabetes Tipo 2 90%	<ul style="list-style-type: none"> • Existe resistencia a la insulina y por ello una disminución (absoluta o relativa) de su producción • No hay tendencia a la cetoacidosis, excepto en estrés • No dependen de la insulina • Generalmente los pacientes son mayores de 30 años • Obesidad central
Diabetes Mellitus Gestacional	<ul style="list-style-type: none"> • Comienza o se presenta durante el embarazo • Generalmente desaparece después del parto, pero existe un 30 a 60% de desarrollar la enfermedad después de 5 a 10 años
Otros tipos específicos de Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos genéticos en la función de las células β • Defectos genéticos en la acción de la insulina • Enfermedad del páncreas • Endocrinopatías • Inducida por drogas o químicamente • Inducida por infecciones • Diabetes poco común mediada inmunológicamente • Otros síndromes genéticos a veces asociados a diabetes

Cuadro 2. Tomado de NOM-015-SSA2-1994; NORMA IMSS, 2000; ADA, 2002.

1.3.1. Diabetes tipo 1

Es un trastorno autoinmune, en donde hay una disminución o ausencia total de la insulina debido a que los Linfocitos T citotóxicos destruyen las células β del páncreas. Los pacientes generan anticuerpos contra antígenos (Ag) presentes en las células de los islotes (ICA del inglés), contra la insulina o contra la enzima glutámico descarboxilasa (GAD del inglés). Se ha encontrado que existe una estrecha relación entre la enfermedad y los genes localizados en la región del complejo principal de histocompatibilidad (HLA del inglés) en el brazo corto del cromosoma 6, específicamente en la región DR3, DR4 (35). Los pacientes con diabetes tipo 1 dependen absolutamente de la administración de insulina para evitar acidosis metabólica por cetoacidosis. El 80% de la diabetes tipo 1 se presenta en niños con historia familiar de esta enfermedad. Hasta el momento se desconocen las causas que generan la enfermedad, pero se sugiere una predisposición genética asociada a infecciones virales (34). La prevalencia de diabetes tipo 1 en los Estados Unidos para 1995 fue de alrededor de 120,000 personas de 19 años o menores y 300,00- 500,000 individuos de todas las edades (36).

1.3.2. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional se define como intolerancia a la glucosa de severidad variable con inicio o detección durante el embarazo. La diabetes gestacional se presenta en mujeres susceptibles de diabetes a causa de la acción antiinsulínica de las hormonas lactógeno placentario humano (HPL del inglés) y gonadotropina coriónica humana (HCG del inglés). Por lo general, se manifiesta en la segunda mitad del embarazo, a medida que aumenta el tamaño de la placenta, ya que en ella se sintetizan estas hormonas. Generalmente desaparece después del parto; sin embargo transcurridos entre 5 y 10 años, este grupo de mujeres presenta entre un 30 a un 60 % de probabilidad de desarrollar diabetes (3). Las personas con diabetes gestacional aumentan el riesgo de mortalidad perinatal y enfermedad cardiovascular (37).

1.3.3. Otros tipos específicos de diabetes

Dentro de este grupo se incluyen diabetes e intolerancia a la glucosa que se desarrollan en asociación con enfermedades, síndromes genéticos y efectos diabetogénicos de agentes químicos y toxinas. Tienen una prevalencia entre 1 y 2 % de todos los pacientes diabéticos (38). Los pacientes con diabetes tipo MODY (diabetes juvenil desarrollada en la madurez), manifiestan la enfermedad a edades entre 25 y 30 años (39).

CLASIFICACION DE OTROS TIPOS DE DIABETES DE ACUERDO AL ORIGEN DEL PADECIMIENTO
Defectos genéticos de las células β Cromosoma 12, HFN- α^* (MODY3**); Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2); Cromosoma 20, HFN-4 α (MODY1); Mutaciones de DNA*** mitocondrial; otras.
Defectos genéticos en la acción de la insulina Resistencia a la insulina tipo A; Leprecaunismo; Síndrome Rabson- Mendenhall; Diabetes lipoatrófica, etc.
Enfermedades del páncreas Cualquier proceso que lesione el páncreas puede causar diabetes
Endocrinopatías Excesos en la producción de antagonistas de la insulina como: hormona del crecimiento, cortisol, glucagon, epinefrina
Diabetes inducida químicamente Vacor; pentamidina; ácido nicotínico; glucocorticoides; hormonas tiroideas; antagonistas β -adrenérgicos; tiazidas; otros
Infecciones Rubéola; Citomegalovirus
Diabetes poco común mediada inmunológicamente Anticuerpos contra el receptor de la insulina; Síndrome de "stiff-man"; otros
Otros síndromes genéticos algunas veces asociados a diabetes Síndrome de Down; de Klinefelter; de Turner; de Wolfram

Cuadro 3. Tomado de NOM-015-SSA2-1994; NORMA IMSS, 2000; ADA, 2002.

* (HNF- α =interferón alfa); ** (MODY=maturity onset diabetes of the young);

*** (DNA=ácido desoxiribonucleico).

1.4. CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 2

1.4.1. Descripción de la enfermedad

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico crónico degenerativo, debido a una combinación de defectos en la secreción o la acción de la insulina en los tejidos periféricos y con una inapropiada acción insulínica para inhibir la producción de glucosa en el hígado (34,40). Se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de los ácidos grasos y de las proteínas (3,5). La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con complicaciones a largo plazo, disfunción y daños de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (39).

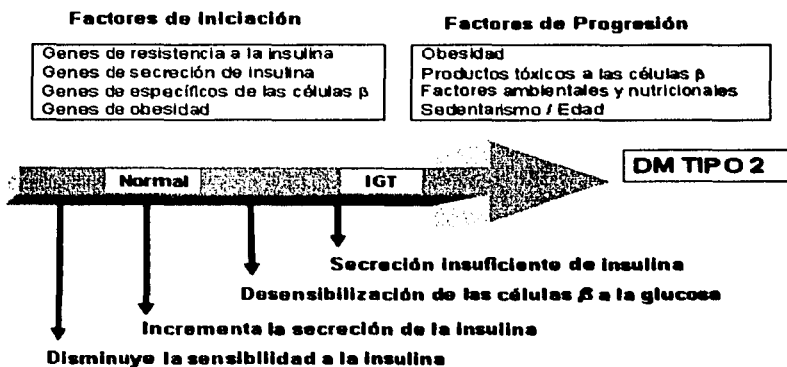


Figura 5. Modelo de la progresión de la patogénesis de diabetes tipo 2. En muchos individuos este es un modelo de progresión de un estado normal a problemas de tolerancia a la glucosa (IGT) y a diabetes franca. Esto depende de la interacción entre factores genéticos y medioambientales que actúan sobre ambos, iniciación y progresión de la enfermedad. (Modificado de Kahan y col., 1996).

La diabetes tipo 2 es un padecimiento multifactorial, que no se puede atribuir a un solo mecanismo fisiopatológico; es el resultado de la combinación de diversos factores como defectos genéticos, factores nutricionales y ambientales. A algunos factores como la edad, la dieta y la actividad física, pueden determinar la aparición y permanencia de la enfermedad (3,41). La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos, aproximadamente el 50% de los varones y 70% de las mujeres presentan obesidad (34,42); teniendo como característica acumulación adipocítica central y un desequilibrio en la obtención y el gasto de energía, que conlleva a numerosas anomalías metabólicas (5).

Algunas evidencias indican que los desarreglos metabólicos presentes en los pacientes con diabetes tipo 2, pueden ser detectados antes de que se manifieste completamente la enfermedad. Aproximadamente el 40% de los pacientes con inicios de diabetes tipo 2, pueden presentar macroangiopatía y micro o microalbuminuria; cerca del 50% hipertrigliceridemia y 15% puede padecer retinopatía (43). La detección temprana de estas alteraciones da una oportunidad para prevenir y tratar adecuadamente las complicaciones de la enfermedad (3).

Las características bioquímicas del paciente diabético son: hiperglucemia, dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, elevación de LDL y disminución de HDL) e hiperinsulinismo. Además, los pacientes diabéticos también pueden presentar glucosuria y en los casos donde existe daño renal, se puede detectar la excreción anormal de ciertos metabolitos como albúmina (microalbuminuria) y creatinina. Los pacientes no dependen de la insulina para prevenir cetoacidosis, ya que esta alteración sólo se presenta como complicación del estado hiperosmolar (34).

1.4.2. Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa

La resistencia a la acción de la insulina se define como un nivel inapropiado o elevado de insulina con un descontrol de la glucosa sanguínea. El concepto de resistencia a la insulina está involucrado en la etiología de una variedad de enfermedades, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedad cardiocoronaria o

arterocoroanria, hipertensión, obesidad, dislipidemias, etc. (44). Los mecanismos de resistencia a la insulina pueden definirse como la reducción de la absorción de glucosa o la incapacidad para estimular su transporte en tejido periférico; la disminución de las velocidades de utilización y oxidación de glucosa en tejido periférico, por oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos, y el aumento de la velocidad de liberación de glucosa o sobreproducción de glucosa por el hígado (3,45).

En etapas tempranas de diabetes tipo 2 y como respuesta a la resistencia a la acción de la insulina en tejido periférico, principalmente en células hepáticas, adiposas y músculo esquelético, los pacientes presentan hiperinsulinemia. Una consecuencia de la resistencia a la acción de la insulina es la alteración del metabolismo de los ácidos grasos y las proteínas (3).

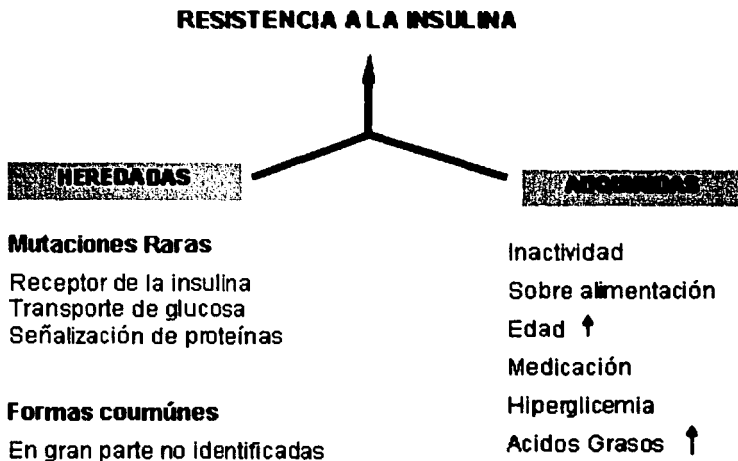


Figura 6. Causas de la resistencia a la insulina.

1.4.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2, son eventos que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad (46,47,48). En 1988 Reaven caracterizó el síndrome X (49) incluyendo factores como: intolerancia a la glucosa (hiperglucemia), resistencia a la insulina (hiperinsulinemia), hipertensión arterial y dislipidemia, considerada como aumento de triglicéridos (TG), de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL); aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares (44,49,50,51). Actualmente se utiliza el término síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina e incluye otros factores como: obesidad central, enfermedades cardiovasculares, diabetes gestacional, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y vida sedentaria (52,53,54,55). Los factores de riesgo para la diabetes tipo 2 se pueden clasificar en modificables y no modificables (3).

FACTORES DE RIESGO	
NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
<ul style="list-style-type: none">• Origen étnico• Edad \geq 45 años• Antecedente familiar en primer grado de diabetes mellitus (padres, hermanos o hijos)• Antecedente de haber tenido un hijo con peso al nacer \geq 4 Kg.	<ul style="list-style-type: none">• Obesidad o sobrepeso• Sedentarismo• Tabaquismo• Manejo inadecuado del estrés• Hábitos inadecuados de alimentación• Estilo de vida contrario a la salud• IMC* \geq 27 Kg/m² en hombres y 26 Kg/m² en mujeres• ICC** \geq 0.9 en hombres y 0.8 en mujeres• Presión arterial \geq 140/90 mmHg• TG \geq 250 mg/dL• Colesterol HDL*** \leq 35 mg/dL

Cuadro 4. Tomado de NORMA IMSS, 2000. * (IMC=Índice de Masa Corporal); ** (ICC=Índice Cintura Cadera); *** (HDL= Lipoproteínas de Alta Densidad).

La obesidad es uno de los factores de mayor importancia asociados con diabetes tipo 2; algunos estudios indican que la obesidad puede generar resistencia a la acción de la insulina. Sin embargo, muchos de los mecanismos por los cuales el aumento del tejido adiposo influye en el desarrollo de resistencia sistémica a la insulina, son aún desconocidos (50,56). La diabetes tipo 2 comparte factores de riesgo con la enfermedad cardiovascular, aproximadamente 30% de los pacientes diabéticos sufren de hipertensión arterial y 55% de las muertes de estos pacientes se deben a algún tipo de enfermedad cardiovascular (57,58).

1.5. ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DIABETES TIPO 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 no tienen la capacidad bioquímica para mantener la homeostasia, por lo que pueden presentar complicaciones metabólicas graves como: estado hiperosmolar no cetótico (EHNC); acidosis láctica y, eventualmente, cetoacidosis diabética (DKA del inglés), como complicación del EHNC. Un control estricto de la hiperglucemia con agentes orales, puede ocasionar eventualmente hipoglucemia (59).

1.5.1. Estado hiperosmolar no cetótico

El estado hiperosmolar no cetótico (EHNC), es la fase final de un desarreglo metabólico grave por diabetes tipo 2, debido a una deshidratación profunda por diuresis hiperglucémica. Cuando el paciente no es capaz de beber suficiente agua para enfrentar la pérdida del líquido por orina, la hiperglucemia crónica causa hiperosmolaridad y deshidratación (especialmente por pérdida de sodio), con disminución del filtrado glomerular y reducción del volumen (hipovolemia). El EHNC se define como la presencia de insulina relativamente deficiente e hiperglucemia, asociada a la elevación de la osmolaridad sérica y deshidratación, progresando a coma en caso de no corregirse (59).

En casos puros de EHNC hay ausencia de cetosis y lipólisis por una secreción residual de insulina; debido a la hiperosmolaridad y a la resistencia del

hígado a la acción del glucagon, se mantienen los niveles de malonil-CoA elevados y se inhibe la vía cetogénica de oxidación de ácidos grasos (59). El EHNC se presenta en pacientes con una edad media de 50 años y es la causa de 1 de cada 1000 ingresos hospitalarios (3,60).

PERFIL BIOQUIMICO EN EHNC		
Parámetro	Media de Valores Bioquímicos	Valores de Referencia
Glucosa	>600-2400 mg/dL	70- 110 mg/dL
Osmolaridad	>310 mosm/kg.	285- 295 mosm/kg
Sodio	>147 meq/L	142±5 meq/L
Potasio	>6 meq/L	5±1 meq/L
Cloro	<103 meq/L	103 meq/L
HCO ₃ ⁻	40 meq/L	24±2 meq/L
Acetoacetato	48 mg/dL (4.8 mmol/L)	<1mg/dL (< 0.1mmol/L)
Lactato	38.3 mg/dL (4.6 mmol/L)	5-15 mg/dL (0.6-1.7 mmol/L)
pH	7.3 (< con acidosis metabólica)	7.35- 7.45

Cuadro 5. Tomado de NORMA IMSS, 2000, Foster, 1994 (61) y Young, 1987 (62).

1.5.2. Acidosis láctica

El lactato se forma anaeróticamente a partir de piruvato. El hígado es el principal tejido que utiliza el lactato para sintetizar glucosa y glucógeno; en activa lipogénesis una pequeña parte de lactato puede convertirse en triacilglicéridos (28).

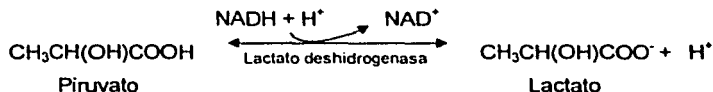


Figura 7. Conversión de piruvato a lactato (Tomado de Hicks, 2000).

Cuando hay una producción excesiva de lactato por inhibición de la gluconeogénesis hepática o del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (hipoxia celular), se produce acidosis metabólica (9). Aproximadamente la mitad de los casos reportados con acidosis láctica padecen diabetes. La acidosis láctica se define clínicamente como producción excesiva de ácido láctico, con acidosis y ausencia de cetoacidosis; los niveles de cetona son bajos. Ocasionalmente se presentan combinadas acidosis láctica y cetoacidosis (59).

PERFIL BIOQUIMICO EN ACIDOSIS LACTICA		
Parámetro	Media de Valores Bioquímicos	Valores de Referencia
pH	< 7.3	7.35-7.45
HCO ₃	< 15 meq/L	24±2 meq/L
Lactato	> 41.7 mg/dL (5 mmol/L)	5-15 mg/dL (0.6-1.7 mmol/L)

Cuadro 6. Tomado de NORMA IMSS, 2000, Foster, 1994 y Young, 1987.

1.5.3. Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis se presenta ocasionalmente en pacientes con diabetes tipo 2 bajo la condición de estrés grave o agudo, e n deficiencia total de insulina (3,59). La lipólisis se aumenta en pacientes con diabetes descompensada produciendo acetil-CoA, el cual es utilizado por el hígado para producir exceso de β -hidroxibutirato y acetoacetato, cuya acumulación puede causar cetoacidosis (9). Los cuerpos cetónicos se sintetizan a partir de la activación de ácidos grasos y su oxidación hasta acetil-CoA. Dos moléculas de acetil-CoA se condensan para formar acetoacetil-CoA y por desacilación se forma acetoacetato. El β -hidroxibutirato se produce a partir de la reducción del acetoacetato (28).

I.6. COMPLICACIONES CLÍNICAS EN LA DIABETES TIPO 2

El problema principal de la diabetes tipo 2 son las complicaciones vasculares a largo plazo causadas por la hiperglucemia (1,63,64,65). Los mecanismos causantes de estas complicaciones son aún inciertos; sin embargo las investigaciones involucran los siguientes procesos bioquímicos: vía de la aldosa reductasa (66,67,68); estrés oxidativo (69,70,71); activación de la proteína C cinasa y la pseudo hipoxia (72); incremento en la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGEs) (73,74,75,76); la vía del poliol (77); trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas (71) y trastornos de la actividad de las citocinas (78).

TIPO	COMPLICACIONES	CAUSA
Microvascular (microangiopata)	Neuropatía Retinopatía Neuropatía	Hiperglucemia Glicosilación enzimática de proteínas Daño endotelial de arteriolas y capilares por engrosamiento (microcirculación) Aumento de la permeabilidad a proteínas plasmáticas
Macrovascular (macroangiopata)	Enfermedad cardiovascular Aterosclerosis Aterosclerosis acelerada	Resistencia a la acción de la Insulina Daño en vasos sanguíneos grandes

Cuadro 7. Complicaciones micro y macrovasculares. (Modificado de Kumate y col., 2001).

La hiperglucemia es considerada la principal causa de los cambios patológicos en vasos pequeños, arterias y nervios periféricos (microangiopatías) y tiene un efecto particularmente dañino sobre las células del endotelio vascular (30,63,79). La concentración de glucosa alta en circulación por tiempos prolongados (hiperglucemia crónica) desencadena la glicosilación no enzimática de las proteínas (63,80,81,82,83). Este evento da lugar a la acumulación de AGEs

(glicación de proteínas) y compromete la integración de heparán sulfato proteoglicano (HSPG del inglés) a la matriz extracelular de la microcirculación (63).

Los AGEs también pueden ejercer sus efectos a través de receptores específicos que se encuentran en monocitos, macrófagos, células endoteliales y mesangiales, pericitos, podocitos, astrocitos y microglia (84,85,86,87). Los efectos del daño endotelial en la microcirculación se manifiestan como nefropatía, neuropatía y retinopatía. Se ha considerado que el 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar insuficiencia renal crónica e incluso a ceguera y que el 70% sufren alguna forma clínica de neuropatía (88,89). Los sujetos con antecedentes familiares de hipertensión arterial, desarrollan de manera más temprana complicaciones microvasculares (90).

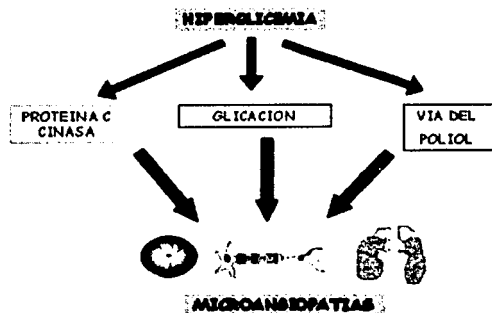


Figura 8. Hiperglucemia y microangiopatía diabética. Modificado de Guiglucchi, 2000.

Las complicaciones vasculares en vasos grandes (macroangiopatías) se asocian más con la resistencia a la acción de la insulina que a la hiperglucemia.

(91,92). Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que la hiperglucemia acelera el proceso aterosclerótico (93), principalmente por glicación de las lipoproteínas; por incremento de los efectos del estrés oxidativo (63,93,94,95,96); por aumento en la susceptibilidad de la oxidación de las partículas LDL-AGEs; por incremento de las consecuencias del estrés oxidativo en las lipoproteínas (63,97) y por disminución de la elasticidad de arterias y arteriolas debido a que los AGEs inactivan del óxido nítrico, que actúa como vasodilatador fisiológico (63). La enfermedad cardiovascular está vinculada a un estado de aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de trombosis (98,99). En el enfermo diabético la frecuencia de infarto al miocardio es de 2 a 4 veces mayor que en personas no diabéticas y las consecuencias suelen ser peores (100,101,102). La hipertrigliceridemia se presenta comúnmente en diabéticos con afecciones macrovasculares e inclusive sufren mayor riesgo de aterosclerosis (103,104).

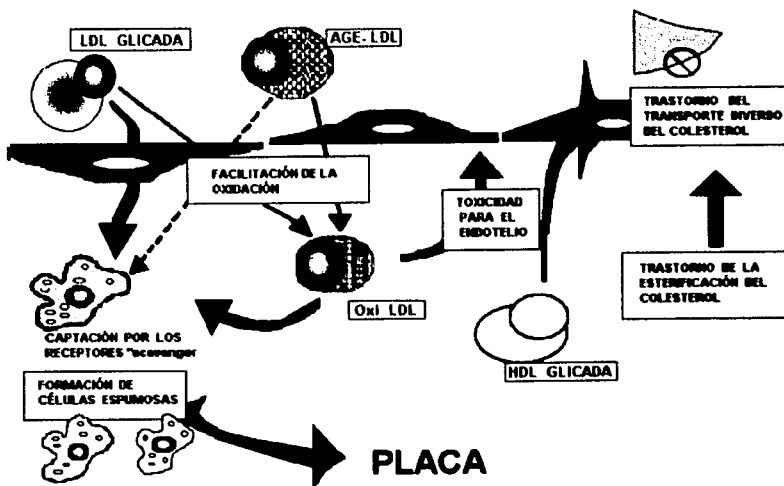


Figura 9. Glicación y aterogénesis. Modificado de Guiglucci, 2000.

I.7. PARAMETROS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 2

La Secretaría de Salud aplica la "NOM-015-SSA2-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes" y sus modificaciones, donde se establecen los lineamientos que deben seguir las instituciones nacionales de salud, para el diagnóstico de diabetes mellitus. En correspondencia con esta normatividad, en el IMSS se aplica la "NORMA 2200-50-002-A001 IMSS 2000", conocida como "Manual de Procedimientos para la Atención Integral a Derechohabientes con Factores de Riesgo Asociados a Diabetes Mellitus o con Diabetes Mellitus" y contiene los lineamientos que siguen todas las entidades del IMSS, para la prevención, el diagnóstico, el control y el tratamiento adecuado de diabetes. Los lineamientos para la detección de diabetes tipo 2 se aplican de manera general a personas con una edad promedio de 25 años. El primer evento para diagnosticar la enfermedad es la detección de factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2 (hereditarios o personales). La finalidad de esta detección es conocer a tiempo las posibilidades de desarrollar la enfermedad y poder controlar adecuadamente las complicaciones a largo plazo (neuropatía, retinopatía, nefropatía, enfermedades cardiovasculares, etc.). De acuerdo con la valoración de los factores de riesgo, se determina si los pacientes son sospechosos de desarrollar diabetes y se cuantifica la glucemia capilar. La determinación de glucemia capilar se puede realizar por medio de una tira reactiva (Dextrostix, Haemo-glukotest o Biosensor); los valores detectados por este método se muestran en el Cuadro 8.

DETERMINACION DE GLUCEMIA CAPILAR		
Método	Sospechoso de DM	Valores de Referencia
Dextrostix	≥140 mg/dL	70-110 mg/dL
Haemo-glukotest	≥120 mg/dL	60-80 mg/dL
Biosensor (Ayuno)	≥126 mg/dL	60-99 mg/dL
Biosensor (Sin ayuno)	≥140 mg/dL	< 140 mg/dL
	SOSPECHOSO DE AGA	
Biosensor (Ayuno)	100-125 mg/dL	<140 mg/dL

Cuadro 8. Tomado de NORMA IMSS, 2000.

La confirmación del diagnóstico de diabetes tipo 2 se realiza por medio de dos estudios bioquímicos: la Alteración de la Glucosa en Ayuno (AGA) y la Intolerancia a la Glucosa (ITG) (3). La AGA se define como niveles de glucosa en plasma o suero en ayuno, mayor o igual a 110 mg/dL (6.1 mmol/l) pero menor de 126 mg/dL (6.9 mmol/l). La ITG es la prueba de tolerancia a una carga oral de 75 g de glucosa y medición de los niveles de glucosa plasmática a las dos horas; se diagnostica diabetes cuando el valor es mayor o igual a 140 mg/dL (7.8 mmol/l) pero menor de 200 mg/dL (11.1 mmol/l) (2,3,34,58).

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS	
Parámetro	Criterio
Glucosa plasmática casual	>200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Alteración de la Glucemia en Ayuno (AGA)	≥110 mg/dL (6.1 mmol/L) < 126 mg/dL (6.9 mmol/L)
Intolerancia a la Glucosa (ITG) Carga oral de 75 g	≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) <200 mg/dL (11.1 mol/L)
Diagnóstico Provisional	≥126 mg/dL (una sola vez)
Diagnóstico Confirmativo	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología • Glucosa plasmática ≥200 mg/dL • Glucosa en ayuno ≥126 mg/dL (más de una vez) • Curva de Tolerancia a la Glucosa ≥200 mg/dL a las 2 hr de la carga oral de 75 g de glucosa.

Cuadro 9. Tomado de NORMA IMSS, 2000; Programa de Salud del Adulto y el Anciano, SSA, 1998.

1.8. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE CONTROL PARA EL PACIENTE DIABÉTICO

El estado metabólico del paciente diabético puede estimarse mediante parámetros bioquímicos, que muestran si existen complicaciones derivadas de los niveles elevados de glucosa y de las alteraciones del metabolismo de los lípidos. La evaluación antropométrica se basa en las dimensiones físicas como peso y estatura (para calcular el índice de masa corporal, IMC), perímetro de cadera y de cintura (para calcular el índice cintura cadera, ICC), entre otros. La evaluación bioquímica resulta de la determinación en suero de la concentración de glucosa, colesterol total, TG, HDL, LDL y creatinina; en sangre total se mide el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y en orina de 24 horas, la cantidad de creatinina depurada y la presencia de microalbuminuria (3).

La evaluación antropométrica y la bioquímica permiten establecer medidas adecuadas para controlar las complicaciones graves (EHNC) y las complicaciones crónicas (nefropatía, retinopatía, neuropatía, etc.). La interpretación de estos parámetros en conjunto con la sintomatología del paciente, sirve para tratar y dar seguimiento a la enfermedad.

PARAMETROS BIOQUIMICOS DE CONTROL	
Parámetros Bioquímicos	Valores de Referencia
Glucosa Plasmática en Ayunas	70-110 mg/dL
Creatinina	0.5-1.2 mg/dL
Colesterol Total	<200 mg/dL
HDL	29-71 mg/dL
LDL	0-130 mg/dL
TG	≤150 mg/dL
HbA _{1c}	<7%
Microalbuminuria	≤35 mg/L
Depuración de Creatinina	60-120 ml/min.

Cuadro 10. Tomado de NORMA IMSS, 2000.

La medición de la concentración de glucosa en suero o plasma es una prueba rutinaria en el laboratorio clínico; es útil en el diagnóstico de diabetes tipo 2 y en el seguimiento de la efectividad de su tratamiento y control (105).

Una prueba bioquímica que actualmente ha tomado singular relevancia es la determinación del porcentaje de HbA_{1c} con respecto a la hemoglobina total. La HbA_{1c} se encuentra en bajas concentraciones de manera normal en individuos sanos; sin embargo, en pacientes diabéticos, debido a la hiperglucemia, se forma HbA_{1c} en un alto porcentaje. La determinación de HbA_{1c} es considerada en la actualidad el mejor indicador del control de la glucemia. La importancia del control de la HbA_{1c} radica en que diversos estudios han demostrado que una disminución en el porcentaje de HbA_{1c} suele ser sumamente relevante en el control y prevención de las enfermedades crónicas de la diabetes tales como retinopatía, neuropatía y nefropatía (63).

El perfil lipídico incluye TG, colesterol total, HDL y LDL y su determinación se realiza en suero o plasma. La medición de estos metabolitos es importante en pacientes diabéticos ya que, además de presentarse como una alteración metabólica común de la enfermedad (dislipidemia), aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades ateroscleróticas. Particularmente la medición del colesterol total, de LDL y de HDL son útiles en el diagnóstico y control de enfermedad aterosclerótica (CAD del inglés). El incremento de colesterol LDL se asocia a un mayor riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y de CAD; contrariamente, se ha observado que el colesterol HDL tiene un efecto protector (63).

La depuración de creatinina expresa la velocidad de filtración glomerular del volumen de plasma. Debido a que la creatinina se obtiene por deshidratación no enzimática de la creatina muscular y a que su producción es más o menos constante, su depuración es un índice relativamente confiable de la velocidad de filtración glomerular (106). En pacientes diabéticos, el cálculo de la depuración de creatinina en orina es una prueba bioquímica importante debido al frecuente daño renal que presentan estos pacientes (107).

La microalbuminuria es un indicador de daño renal en etapas tempranas, su determinación es importante debido a que es considerada un factor de riesgo para nefropatía diabética e insuficiencia renal progresiva en diabetes (110,111,112). Algunos estudios sugieren la existencia de factores de riesgo asociados con el desarrollo de microalbuminuria y con su progresión a nefropatía diabética. Estos incluyen obesidad, presencia de la enfermedad por varios años, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo e historia familiar de hipertensión (108,109). Anteriormente la microalbuminuria era considerada como un estado primario de un proceso irreversible, investigaciones recientes manifiestan dudas al respecto, ya que han encontrado que frecuentemente la microalbuminuria regresa a normoalbuminuria (113,114).

II. JUSTIFICACIÓN

La diabetes tipo 2 es un padecimiento crónico degenerativo, que en los últimos años se ha convertido en una de las patologías con mayor frecuencia y que más daños causan a la salud de la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), calculan que existen en la actualidad 140 millones de enfermos con diabetes en el mundo (3).

En México, la diabetes tipo 2 es una de las enfermedades más importantes de salud pública, con características de epidemia. En 1995, nuestro país tenía 3.8 millones de adultos con diabetes tipo 2 ocupando el 9º lugar dentro de los 10 países con mayor número de personas con este padecimiento. Para 1997 se estimó que 4 millones de mexicanos entre 20 y 69 años padecerían diabetes y de éstos, 2.5 corresponderían a la población derechohabiente del IMSS (3).

Dentro del IMSS, desde 1998 la diabetes tipo 2 ocupa la segunda causa de atención en medicina familiar y la primera en consulta de especialidades. La falta de una efectiva educación preventiva conlleva a que alrededor de un 30% de las personas diabéticas desconozcan que padecen la enfermedad y se atiendan en etapas avanzadas, cuando las complicaciones son irreversibles. De hecho, muchos pacientes con diabetes tipo 2 se diagnostican al momento de ingresar al hospital por coma hiperosmolar (1,3).

Dos pruebas, aprobadas en 1999 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA del inglés), son la base para diagnosticar, clasificar y detectar a la población con riesgo de padecer diabetes mellitus: la ITG y la AGA (63). De acuerdo al Programa Institucional de Prevención y Control de Diabetes Mellitus, en el 98% de los casos de diabetes tipo 2 se ha observado que de cada 3 pacientes con ITG y AGA, 2 desarrollan la enfermedad en un término de 5 a 10 años. Es precisamente esta población a quienes van dirigidas las medidas contempladas en los programas preventivos aplicados por el IMSS (1,3).

Bajo esta perspectiva, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI (CMN SXXI) se está desarrollando el proyecto "Diabetes tipo 2: de lo clínico a lo molecular", donde se involucran diversas disciplinas con el objetivo de estudiar la diabetes tipo 2 de manera integral, abarcando aspectos clínicos, bioquímicos, fisiopatológicos y epidemiológicos. En este proyecto participan la Unidad en Investigación Médica en Bioquímica, la Unidad en Investigación Médica en Epidemiología, y 10 Unidades de Medicina Familiar (UMF) del IMSS ubicadas en la Ciudad de México. El proyecto interdisciplinario tiene como propósitos: establecer un programa que permita evaluar estrategias de tratamiento y control de las complicaciones presentadas por los trastornos metabólicos; dar tratamiento a los pacientes para interferir la glicación de las proteínas y disminuir las complicaciones microvasculares (1).

El presente trabajo de tesis contempla el estudio del estado metabólico de los pacientes con diabetes tipo 2 a 2 años de diagnóstico. El perfil bioquímico se realizó en muestras de población derechohabiente adscritas a 10 UMF del IMSS. El perfil bioquímico se definió con base a los estudios comunes en química clínica para establecer daño metabólico y fisiológico. Esto es, en suero se determinó glucosa, creatinina, TG, colesterol total, HDL y LDL; en sangre total el porcentaje de HbA_{1c}, y en orina de 24 horas la concentración de creatinina, para calcular su depuración, y la presencia de microalbuminuria.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar el perfil bioquímico (glucosa, HbA_{1c}, TG, colesterol total, LDL, HDL, depuración de creatinina y microalbuminuria), en pacientes con diabetes tipo 2 a dos años de haber sido diagnosticada la enfermedad.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Búsqueda de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 con 2 años de haber confirmado la patología.
2. Aplicación de cuestionario para conocer las características antropométricas.
3. Recolección de las muestras de sangre total, suero y orina de 24 horas.
4. Evaluación de los parámetros bioquímicos séricos: glucosa, TG, colesterol total, HDL, LDL y creatinina; en sangre total: porcentaje de HbA_{1c}; en orina: concentración de creatinina y microalbuminuria.
5. Análisis de los resultados mediante pruebas estadísticas.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. POBLACIÓN EN ESTUDIO

Los pacientes que forman la cohorte son derechohabientes que reciben atención de primer nivel en 10 UMF; con dos o menos años de diagnóstico de diabetes tipo 2, incluyendo los casos nuevos. Los criterios de exclusión fueron que los pacientes presentaran complicaciones crónicas, trastornos psiquiátricos; enfermedades asociadas, o que fueran derechohabientes con vigencia transitoria. El criterio más importante en la elección de pacientes para este proyecto es el tiempo de diagnóstico, debido a que en esta etapa temprana de la enfermedad las complicaciones a largo plazo aún no son evidentes o no están presentes, lo que posibilita su control o el retardo de su aparición.

Los pacientes seleccionados para el estudio llenaron un cuestionario (no incluido en este trabajo) para verificar aspectos como los criterios de diagnóstico, existencia de complicaciones crónicas u otro tipo de enfermedades, valoración de parámetros antropométricos como el IMC y el ICC, registro de presiones arteriales y tipo de tratamiento; así mismo fueron citados en el laboratorio clínico de sus UMF para la recolección de muestras.

IV.2. MATERIAL BIOLÓGICO

IV.2.1. Sueros

Las muestras de suero se obtienen de sangre venosa de pacientes en ayuno, de la misma forma que en rutina para cualquier examen de laboratorio; los estudios se realizan una vez separado el suero (115). Cuando las muestras no son procesadas en lo inmediato, se almacenan a temperaturas de congelación (entre -15°C y -20°C). Un criterio elemental es que las muestras no deben descongelarse más de una vez, porque al congelar y descongelar repetidamente puede ocurrir el deterioro del analito (116).

IV.2.2. Sangre total

La muestra de sangre entera se obtiene de la misma forma que en rutina para cualquier examen de laboratorio, siendo el EDTA el anticoagulante por excelencia para la determinación de HbA_{1c} (115,116). Cuando las muestras no se procesan en lo inmediato, se pueden conservar durante 7 días en refrigeración o hasta 3 meses en congelación. Si las muestras se descongelan más de una vez, puede ser que el compuesto a determinar se deteriore (116).

IV.2.3. Orina de 24 horas

La obtención de orina de 24 horas debe comenzar a una hora determinada, la primera orina se desecha iniciando la recolección con la siguiente. El recipiente de almacenamiento debe estar completamente limpio y mantenerse en refrigeración o en hielo durante el periodo de recolección. Si la muestra de orina no se procesa inmediatamente, se puede almacenar en refrigeración hasta 7 días o en congelación hasta 6 meses (115,117,118).

IV.3. REACTIVOS

- Reactivo Glucosa (Beckman Coulter; Ref. 442640)
- Reactivo Creatinina (Beckman Coulter; Ref. 442760)
- Reactivo Triglicéridos GPO (Beckman Coulter; Ref.445850)
- Reactivo Colesterol Total (Beckman Coulter; Ref. 467825)
- Reactivo HDL Colesterol (Beckman Coulter; Ref. 467820)
- Reactivo Hemoglobina A_{1c} (Beckman Coulter; Ref. 650262)
- Reactivo N-geneous LDL (Genzyme Diagnostic adaptado al sistema Synchron por Beckman Coulter; Ref. 657296)
- Reactivo Tina Quant Albúmina (Roché Hitachi; Ref. 1875400)
- Calibrador MULTI CX (Beckman Coulter, Ref. 442600)
- Calibrador de Lípidos Synchron Niv. 1 y 2 (Beckman Coulter, Ref. 650218)
- Calibradores HbA_{1c} Niveles 2 al 5 (Beckman Coulter, Ref. 650038)

- Calibrador N-geneous LDL (Genzyme Diagnostic, Ref.80-4489-03)
- Calibrador Tina Quant Albúmina (Roché Hitachi; Ref. 1875400)
- Control Synchron Niveles 1,2 y 3 (Beckman Coulter, Ref. 657365)
- Control para HDL QSC 1,2 (BIO-RAD Laboratories, Ref. 970200 y 970500)
- Control Vigil para HbA_{1c} Niveles 1 y 2 (Beckman Coulter, Ref. 650038)
- Control para albúmina Precinorm (Roché- Hitachi, Ref. 1205846)
- Control para albúmina Precipath (Roché- Hitachi, Ref. 1205838)
- Reactivo hemolizante (bromuro de tetradeciltrimetilamonio 0.9%) (Beckman Coulter, Ref. 472137)
- Anticoagulante K₃EDTA
- Agua desionizada
- Solución Salina

IV.4. MATERIALES

Tubos de ensayo

Gradillas

Micropipeta 10- 100 µl

Micropipeta de 200- 1000 µl

Micropipeta 40- 200 µl

IV.5. EQUIPO

Multianalizador Synchron CX4Δ (Beckman Coulter)

Centrifuga Spinchron (Beckman Coulter)

Multianalizador Hitachi modelo 912 (Roche)

IV.6. MÉTODOS

IV.6.1. Estandarización de los métodos

IV.6.1.1. Multianalizadores Synchron CX4Δ y Hitachi 912.

La medición de la concentración de glucosa, colesterol total, HDL, LDL, TG, creatinina en suero y orina y HbA_{1c}, se realizó en el multianalizador automático Synchron CX4Δ, con los métodos automatizados y estandarizados por la compañía Beckman Coulter. El multianalizador maneja un sistema completamente computarizado, que garantiza un alto control de calidad. Los sectores donde se colocan las muestras y los cartuchos de reactivos son reconocidos por medio de un sistema de código de barras; la toma y dispensación de los volúmenes de muestra y de reactivo se controla por medio de jeringas de accionamiento directo y desplazamiento positivo. Cada 16 segundos se añaden y mezclan muestras y reactivos en una de las 80 cubetas de cristal del carrusel de reacción, el cual gira a una velocidad de 90 rpm y es cuando pasa por la estación óptica donde se leen las absorbancias. La medición de proteínas en orina se realizó en el analizador Hitachi 912 (Roche) que también maneja un sistema completamente computarizado y automatizado.

Los reactivos empleados en los sistemas Synchron (Beckman Coulter) y Hitachi (Roche) no necesitan preparación; su aceptabilidad está determinada por una calibración satisfactoria y por los resultados del control de calidad que deben cumplir con los criterios de aceptación definidos (119,120). El reactivo N-geneous para determinar LDL, ha sido adaptado al sistema Synchron por Beckman Coulter; lo que permite su determinación directa y automática; los reactivos 1 y 2 del estuche se colocan en los compartimentos A y B respectivamente, de los cartuchos para pruebas externas de Beckman Coulter. Todos los estuches de reactivos de Beckman Coulter y de Roche, incluyen las instrucciones de almacenamiento y estabilidad para su uso.

IV.6.1.2. Calibración

Los calibradores y controles utilizados en los sistemas Synchron y Hitachi han sido analizados por un método aprobado por la Food and Drug Administración de los Estados Unidos (FDA), dando negativas las pruebas de anticuerpos del HIV y anticuerpos de hepatitis C (HCV) y sin reactividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Sin embargo, como no hay métodos que aseguren la ausencia de los virus de HIV, de hepatitis B y C o de otros agentes infecciosos, deben manipularse considerando que pueden transmitir enfermedades infecciosas (121,122,123).

Los calibradores de CX MULTI, son derivados de suero humano, estandarizados y estabilizados para su uso sin preparación previa; almacenado a temperatura de refrigeración mantiene su estabilidad hasta la fecha de caducidad indicada. El calibrador para lípidos Niveles 1 y 2 se deriva de plasma humano desfibrinado y estabilizado a temperaturas entre -15°C y -20°C , contiene albúmina de suero bovino y almacenado a temperaturas de congelación mantiene su estabilidad hasta su fecha de caducidad. El calibrador N-geneous para colesterol LDL se reconstituye con 1 ml de agua desionizada y almacenado en refrigeración es estable durante 2 semanas.

La calibración del reactivo para determinar HbA_{1c} requiere de 5 niveles, el reactivo hemolizante actúa como nivel 1; los otros 4 niveles son de origen humano y bovino y se incluyen liofilizados en el estuche de reactivo. El reactivo Hb requiere de 2 niveles de calibración, el nivel 1 también es el reactivo hemolizante y el nivel 2 es el mismo que el utilizado para el reactivo A_{1c} . Los calibradores liofilizados son estables almacenados en refrigeración hasta su caducidad, pero sólo se conservan 48 horas reconstituídos (con 2 ml de agua desionizada). Se recomienda almacenar los calibradores en alícuotas en congelación, ya que mantienen su estabilidad hasta 90 días. El reactivo hemolizante se conserva en refrigeración hasta su fecha de caducidad.

La calibración del reactivo Tina Quant Albúmina de Roche Hitachi requiere 5 niveles. Los calibradores son preparados de orina humana y están formados por

albúmina en una solución amortiguadora de fosfatos 50 mmol/l de pH=8; no requieren preparación y conservan su estabilidad almacenados en congelación hasta su caducidad.

IV.6.1.3. Control de calidad

El control de calidad permite monitorizar cambios de calibración y linealidad, así como errores analíticos. La calidad de las determinaciones de glucosa, creatinina, colesterol total y TG, se examinó con los Controles Synchron Niveles 1, 2 y 3 (Beckman Coulter). Los controles constan de plasma humano desfibrinado y estabilizado con etilenglicol, el cual tiene actividad antioxidante, evita el crecimiento bacteriano y abate el punto de congelación permitiendo que los controles permanezcan líquidos almacenados a temperaturas de congelación (124,125,126). Los sueros control no requieren preparación y se analizaron los 3 niveles cada vez que se realizaron los ensayos, con cada cartucho nuevo de reactivo o cuando se realizó algún procedimiento de mantenimiento.

El control de calidad de HDL se realizó con el Control QSC de los laboratorios BIO-RAD Niveles 1 y 2; el cual es de origen humano al que se añaden enzimas, constituyentes no proteicos, proteínas no humanas y agentes bacteriostáticos (127). Los controles para HDL se procesan como si fueran muestras (ver mas adelante en Determinación de HDL).

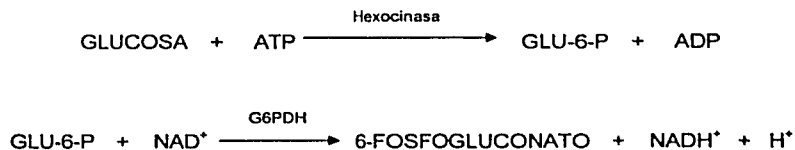
La calidad de los reactivos Hb y A_{1c} se monitorea con los Controles Vigil Nivel 1 y 2; que son liofilizados preparados a partir de sangre humana y ovina hemolizadas y se reconstituyen con 2 ml agua desionizada (128,129). Es recomendable almacenar los controles en alícuotas a temperaturas de congelación debido a que son muy inestables (118,130).

Los controles para albúmina Precinorm y Precipath de Roche- Hitachi no requieren preparación y se conservan hasta la fecha de caducidad almacenados en refrigeración.

IV.7. PRINCIPIOS METODOLÓGICOS

IV.7.1. Determinación de glucosa

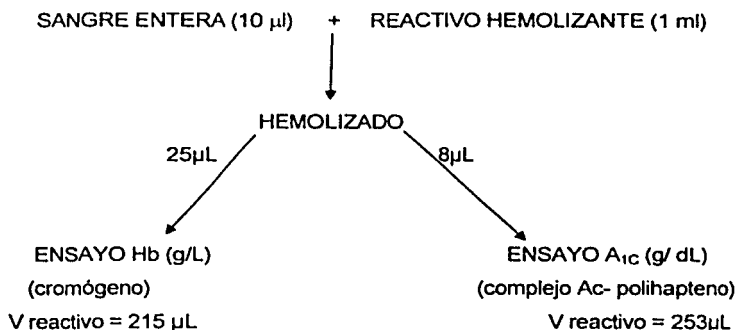
La concentración de glucosa en suero o plasma se determina por un método enzimático de punto final (131). La enzima glucosa fosforilasa (hexocinasa) cataliza el paso de un grupo fosfato del ATP a la glucosa para formar ADP y glucosa-6-fosfato (Glu-6-P). Posteriormente la Glu-6-P se oxida a 6-fosfogluconato por acción de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), con la reducción acoplada de β -nicotinamín adenin dinucleótido (NAD^+) a β -nicotinamín adenin dinucleótido (NADH^+). La cantidad de NADH^+ es directamente proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra; el cambio de absorbancia se mide a una longitud de onda de 340 nm.



Los volúmenes de muestra y de reactivo usados en el ensayo fueron de 3 μl y 300 μl respectivamente. El intervalo analítico es de 5 a 700 mg/dL (0.3 a 38.8 mmol/L); cuando el valor de la concentración de glucosa rebasa el límite superior del intervalo se realiza una dilución del suero con solución salina y el resultado se multiplica por el factor de dilución (130). Los anticoagulantes incompatibles con el método son el EDTA y el citrato de sodio ya que interfieren en la determinación (132,133,134).

IV.7.2. Determinación de HbA_{1c}

La HbA_{1c} se determina tratando la muestra de sangre entera con reactivo hemolizante (bromuro de tetradeciltrimetilamonio 0.9% (9 g/L)) para liberar la hemoglobina presente (135). El hemolizado permanece estable durante 4 horas a temperatura ambiente y 24 horas en refrigeración. El reactivo Hemoglobina determina la concentración de hemoglobina total por un método colorimétrico, cuyo producto cromógeno se lee a una longitud de onda de 560 nm.



El reactivo para HbA_{1c} se utiliza para la determinación de hemoglobina glucosilada por un método turbidimétrico de inmunoinhibición, que consiste en hacer reaccionar este tipo de hemoglobina con anticuerpos (Ac) específicos para formar un complejo soluble antiHbA_{1c}-HbA_{1c}. Los anticuerpos sobrantes reaccionan con polihaptenos para formar un complejo aglutinado que se mide turbidimétricamente (136,137). La concentración de HbA_{1c} es inversamente proporcional al cambio de absorbancia y se lee a una longitud de onda de 340nm (138,139,140).

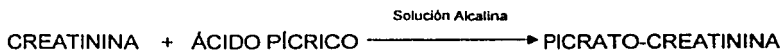
El porcentaje de hemoglobina A_{1c} se calcula con la siguiente fórmula:

$$\%HbA_{1c} = \frac{[HbA_{1c}](g/dL)}{[Hb] (g/dL)} \times 100$$

El intervalo analítico del método es de 6 a 24 g/dL para hemoglobina; cuando la concentración de HbA_{1c} es menor de 0.3 g/dL se debe repetir el ensayo con 10 µl de muestra y 500 µL de reactivo hemolizante. Si la concentración es mayor que la del calibrador mas alto se diluye el hemolizado en proporción 1:1 con reactivo hemolizante.

IV.7.3 Determinación de creatinina

El método cinético de Jaffé modificado (141,142) es el utilizado para la determinación de creatinina. En presencia de ácido picrico en solución alcalina, la creatinina se convierte en el complejo color rojo Picrato-Creatinina, cuya absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de creatinina en la muestra y se mide a una longitud de onda 520 nm.



En el ensayo se utilizan 20 µl de suero o 3 µl de orina por 219 µl de reactivo. El intervalo analítico en suero o plasma es de 0.3 a 25 mg/dL (27 a 2210 µmol/l) y en orina de 10- 400 mg/dL (884 a 35360 µmol/l) (121). En suero o plasma la lipemia puede interferir en la determinación (132,133,134).

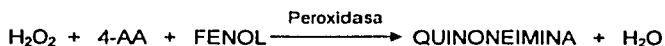
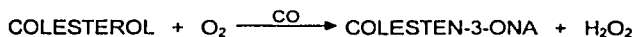
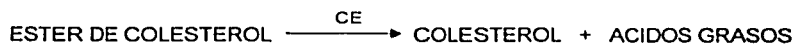
Cálculo de Depuración de Creatinina

A esta determinación se le conoce también como aclaración de creatinina y su cálculo se realiza utilizando la siguiente fórmula (115).

$$\text{DEPURACIÓN DE CREAT.} = \frac{\text{Creat. Orina} \times \text{Vol. Orina (24h)}}{\text{Creat. Suero}} \times \frac{173/\text{Sup. Corp.}}{1440}$$

IV.7.4. Determinación de colesterol total

El colesterol total se determina por un método enzimático de punto final (144,145,146). La enzima colesterol esterasa (CE), convierte al éster de colesterol en su forma libre más ácidos grasos. Posteriormente el colesterol libre es oxidado por la enzima colesterol oxidasa (CO) para formar colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como productos. El H_2O_2 reacciona con 4-aminoantipirina (4-AA) y fenol en presencia de la enzima peroxidasa para dar una quinoneimina y agua. La cantidad de quinoneimina es proporcional a la cantidad de colesterol presente en la muestra y el cambio de absorbancia se lee a una longitud de onda de 520 nm.



El volumen de suero o plasma para el ensayo es de 3 μ l y el de reactivo es de 300 μ l. Este método lineal tiene un intervalo analítico de 5 a 750 mg/dL; cuando la concentración de colesterol en la muestra es mayor, se hace una dilución con solución salina y el resultado se multiplica por el factor de dilución. Los anticoagulantes incompatibles con el método son EDTA, citrato de sodio, oxalato de potasio y fluoruro de sodio (132,133,134).

IV.7.5. Determinación de HDL

El colesterol que proviene de las HDL, se determina realizando previamente la precipitación de las fracciones LDL, VLDL y quilomicrones (QM); para lo cual se emplea una solución de dextrán 50,000Mw y cloruro de magnesio hexahidratado ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$). Por cada 500 μ l de muestra se utilizan 100 μ l de reactivo de

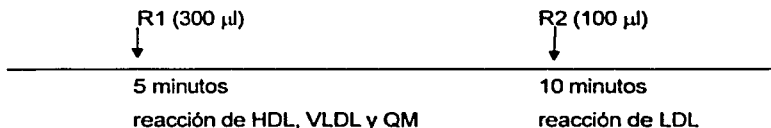
separación, se agita por 3 segundos y se incuba 10 minutos a temperatura ambiente; posteriormente se centrifuga quedando en el sobrenadante la fracción HDL. Una vez separado se mide el HDL con el mismo principio enzimático que en la determinación de colesterol total (144,145).

Para el ensayo se utilizan 5 µl de sobrenadante translúcido por 300 µl de reactivo. La linealidad del método se conserva en un intervalo de 5 a 90 mg/dL (0.13 a 2.33 mmol/L); en caso de que se rebase el intervalo el sobrenadante se diluye con solución salina. No se recomienda el uso de citrato de sodio, oxalato de potasio o fluoruro de sodio como anticoagulantes ya que son incompatibles con el método (132,133,134).

IV.7.6. Determinación de LDL

La medición del colesterol LDL se realiza por un método homogéneo de punto final basado en las propiedades específicas de solubilidad de las diferentes lipoproteínas en dos detergentes. Un primer reactivo (solución amortiguadora de pH 6.3, detergente 1, colesterol esterasa (CE), colesterol oxidasa (CO), peroxidasa, 4-aminoantipirina (4-AA) y ácido ascórbico oxidasa) actúa solubilizando las fracciones VLDL, HDL y los QM. El colesterol de estas fracciones se transforma por las enzimas presentes en el reactivo 1 a un compuesto no colorido. Un segundo reactivo (solución amortiguadora de pH 6.3, detergente 2 y N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toludina disodio) (DSBmT), actúa disolviendo el colesterol de las LDL y por acoplamiento con el cromógeno (DSBmT) se forma un compuesto colorido, la absorbancia se mide a una longitud de onda de 560 nm.

MUESTRA (3 µl)

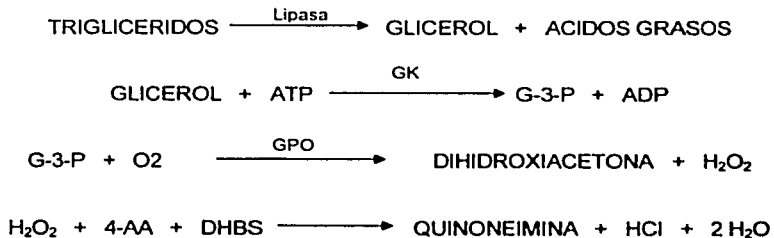


El intervalo analítico es de 6.6 a 992 mg/dL; cuando la muestra presenta una concentración mayor, se hace una dilución con solución salina, multiplicando el resultado por el factor de dilución. Lo anterior también se realiza en casos de lipemia. No se recomienda el uso de citrato de sodio como anticoagulante (132,133,134).

IV.7.7. Determinación de triglicéridos

La determinación cuantitativa de TG en suero o plasma se realiza con un método de punto final periódico (147,148), utilizando un blanco de glicerol; este paso de blanqueo disminuye los efectos del glicerol libre (149,150).

Los TG en presencia de una lipasa se transforman a glicerol más ácidos grasos. La enzima glicerol cinasa (GK) cataliza el paso de un fosfato del ATP al glicerol para dar glicerol-3-fosfato (G-3-P) y ADP. El G-3-P se oxida por medio de la enzima glicerol fosfato oxidasa (GPO), para dar dihidroxiacetona y H₂O₂. Este último, reacciona con 4-AA y ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfónico (DHBS), para dar una quinoneimina colorida, cuya máxima absorbancia se lee a 520 nm.



Para el ensayo se utilizan 3 µl de muestra por 300 µl de reactivo El método tiene un intervalo analítico de 10 a 1000 mg/dL (0.11 a 11.3 mmol/L); cuando el valor de TG es mayor, se hace una dilución con solución salina. No se recomienda

en uso de citrato de sodio, oxalato de calcio y fluoruro de sodio como anticoagulantes, por su incompatibilidad con el método (132,133,134).

IV.7.8. Determinación de microalbuminuria

La medición cuantitativa de albúmina en orina se realiza por un método inmuno turbidimétrico (151,152,153). En el ensayo, la muestra se combina con un Reactivo 1 (solución amortiguadora Tris 50 mmol/l, pH= 8.0 (Tris hidroximetil-aminometano); PEG, 4.2%; EDTA, 3.7 g/l y un conservador), para proporcionar el medio adecuado para que se lleve a cabo la reacción. Posteriormente se adiciona un reactivo 2 (anticuerpo policlonal anti-albúmina humana preparado en oveja en solución amortiguadora de TRIS 100 mmol/l, pH= 7.2 y un conservador), para formar el complejo Ag-Ac que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación.



Para el ensayo se utilizan 15 μl de muestra por 250 μl de reactivo 1 y 50 μl de reactivo 2. El método tiene un intervalo analítico de 3 a 400 mg/l; cuando el valor de albúmina mayor, se hace una dilución con solución salina (152,153).

V. RESULTADOS

A la fecha, de los 1900 pacientes registrados en la cohorte, 1128 tienen estudios de laboratorio. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 10 (154) y los resultados se presentan en el Anexo 1.

Los pacientes se agruparon por género, siendo el 65.7% (741) mujeres y el 34.3% (387) hombres (Figura 10).

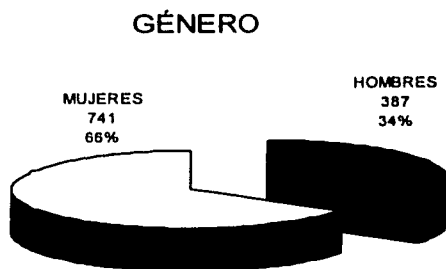


Figura 10. Distribución de la cohorte por género.

Los promedios de las edades, medidas antropométricas y de las presiones arteriales (sistólica y diastólica) de toda la cohorte y por género, se describen en la Tabla 1. Los pacientes del estudio presentan una edad que oscila entre 51 ± 10.4 años, sin diferencia significativa entre géneros ($p=0.321$). Las medidas antropométricas muestran indirectamente el estado nutricional del paciente, permitiendo evaluarlos y categorizarlos como individuos con medidas y pesos ideales, con sobrepeso u obesos. El IMC relaciona el peso con la estatura, es normal si su valor es de 18.5 a 25 Kg/m^2 ; el intervalo de 25 a 30 Kg/m^2 indica

sobrepeso y cuando es mayor de 30 Kg/m² señala obesidad. La frecuencia de acuerdo a las categorías de IMC de 1013 pacientes de la cohorte, señala que 116 (11.5%) tienen peso normal, 408 (40.3%) presentan sobrepeso y 489 (48.3%) son obesos. En el género femenino, encontramos que 68 (6.7%) tienen peso normal, 241 (23.8%) sobrepeso y 370 (36.5%) obesidad; en el género masculino 48 (4.7%) tienen peso normal, 167 (16.5%) sobrepeso y 119 (11.8%) son obesos (Figura 11).

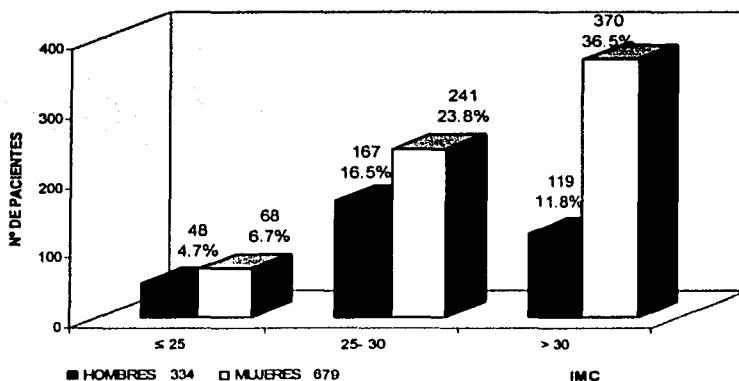


Figura 11. Frecuencia de la población por IMC.

El promedio del IMC de la población estudiada es de 30.4±5.1 Kg/m², su valor indica que tenemos una población obesa; sin embargo el análisis por género nos muestra que el valor promedio de las mujeres es de 31.06±5.2 Kg/m² y el de los hombres de 29.1±4.6 Kg/m², mostrando diferencias significativas entre ellos en el peso (p=0.000), la estatura (p=0.000) y en el IMC (p=0.000).

El ICC es una medida de la distribución del tejido adiposo en el organismo; una característica que presentan muchos pacientes con diabetes tipo 2, es la

acumulación anormal de tejido adiposo en el abdomen. El valor promedio del ICC de la población es de 0.92 ± 0.08 , el de las mujeres es de 0.89 ± 0.07 , por arriba del valor normal de 0.8, y el de los hombres de 0.96 ± 0.06 , cuyo valor normal debe ser menor de 0.9. El análisis comparativo entre géneros de los valores promedios del perímetro abdominal no muestra diferencias significativas ($p=0.096$); sin embargo existen diferencias en el perímetro de la cadera ($p=0.000$), lo que se refleja en el ICC ($p=0.000$) y nos indica una distribución mayor de tejido adiposo en las mujeres.

	N	Población total	N	Mujeres	N	Hombres
Edad (años)	1128	51 ± 10.4	741	51.3 ± 10.1	387	50.6 ± 11.0
Estatura (m)	1019	1.56 ± 9.2	681	1.51 ± 6.5	338	1.65 ± 6.9
Peso (Kg)	1019	73.8 ± 14.4	681	71.1 ± 13.4	338	79.2 ± 14.8
IMC (kg/m^2)	1019	30.41 ± 5.1	681	31.06 ± 5.2	338	29.12 ± 4.6
Perímetro de cintura (cm)	1011	97.2 ± 11.8	673	96.8 ± 12.3	338	98.1 ± 10.7
Perímetro de cadera (cm)	1011	106.4 ± 11.6	673	108.6 ± 12.1	338	101.9 ± 9.1
ICC (cintura/cadera)	1011	0.92 ± 0.08	673	0.89 ± 0.07	338	0.96 ± 0.06
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	1009	120.6 ± 15.1	675	120.8 ± 15.5	334	120.4 ± 14.1
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	1009	76.5 ± 8.7	675	76.4 ± 8.6	334	76.7 ± 9.02

Tabla 1. Características antropométricas y presiones arteriales de los pacientes con diabetes tipo 2.

Las presiones arteriales sistólica y diastólica son parámetros que determinan la existencia de hipertensión arterial, factor de riesgo asociado a diabetes tipo 2 y al desarrollo de enfermedades ateroscleróticas. La presión sistólica promedio de la

población es de 120.6 ± 15.1 (valor normal 120 mmHg), las mujeres presentaron un valor de 120.8 ± 15.5 y los hombres de 120.4 ± 14.1 ; sin embargo se encontró que 5.6% de la población padece hipertensión arterial sistólica (>140 mmHg). La presión diastólica promedio de la población es de 76.5 ± 8.7 (valor normal 80 mmHg), las mujeres presentaron valores de 76.4 ± 8.6 y los hombres de 76.7 ± 9 ; pero 11.3% de la población presentó hipertensión arterial diastólica (>90 mmHg). El análisis comparativo entre géneros indica que no hay diferencias significativas en ambas presiones arteriales ($p=0.728$ y $p=0.641$) (Anexo 1).

El siguiente análisis fue la valoración bioquímica (Tabla 2). Los valores promedio de glucosa (158.5 ± 61.1 mg/dL), HbA_{1c} ($8.15 \pm 2.5\%$) y TG (219.8 ± 162.3 mg/dL) de la población total, se encuentran por arriba de los valores normales; en especial los TG presentan una desviación estándar muy alta. Al comparar por género, las mujeres tienden a presentar valores por arriba de los promedios de los hombres aunque no estadísticamente significativos en la glucosa ($p=0.199$), pero si en la HbA_{1c} ($p=0.039$). Los hombres presentan valores de TG más altos que las mujeres con diferencias significativa ($p=0.001$) (Anexo 1).

	N	Población total	N	Mujeres	N	Hombres
Glucosa (mg/dL)	1120	158.5 ± 61.1	737	160.2 ± 58.7	383	155.2 ± 65.4
% HbA _{1c}	1094	8.1 ± 2.5	716	8.32 ± 2.5	378	7.9 ± 2.5
TG (mg/dL)	1128	219.8 ± 162.3	741	207.8 ± 148.5	387	242.7 ± 183.8
Colesterol total (mg/dL)	1128	210.1 ± 47.3	741	215.3 ± 47.7	387	200 ± 44.98
HDL (mg/dL)	1128	42.3 ± 15.9	741	43.9 ± 15.5	387	39.1 ± 16.3
LDL (mg/dL)	1128	100.4 ± 28.3	741	102.5 ± 28.6	387	96.4 ± 27.3

Tabla 2. Características bioquímica de los pacientes con diabetes tipo 2.

La concentración promedio de colesterol total se encuentra en el límite alto en la población total analizada (210.1 ± 47.3 mg/dL) (Tabla2); al separar por género, las mujeres tienen una concentración promedio de 215.3 ± 47.7 mg/dL y los hombres de 200 ± 45 mg/dL con diferencias significativas entre ellos ($p=0.000$). La concentración promedio de HDL se encuentra dentro de los valores normales (42.3 ± 15.9 mg/dL); lo mismo se observa al analizar los datos por género, donde las mujeres tienen un promedio de 43.99 ± 15.5 mg/dL y los hombres de 39.1 ± 16.3 mg/dL; presentando diferencias significativas entre ellos ($p=0.000$). El promedio de la fracción LDL en la población total está dentro de los valores normales (100.4 ± 28.3 mg/dL), al igual que el promedio en las mujeres (102.5 ± 28.6 mg/dL) y en hombres (96.4 ± 27.3 mg/dL), pero existen diferencias estadísticamente significativas entre géneros ($p=0.001$) (Anexo 1). Considerando que las enfermedades ateroscoronarias (CAD) son la causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2, 9.4% de la población tiene niveles de $TG \geq 400$ mg/dL, 12.9% de $LDL \geq 130$ mg/dL y 32.7% valores de $HDL \leq 35$ mg/dL, valores considerados de alto riesgo para desarrollar este tipo de afecciones cardiacas.

Con el fin de comparar estadísticamente el comportamiento de los parámetros bioquímicos entre grupos, los pacientes se clasificaron de acuerdo al género, a tres intervalos de IMC (≤ 25 normal, 25- 30 sobrepeso y > 30 obesidad) y a tres grupos de edad (≤ 46 años, 46- 56 años y > 56 años), siendo la edad mínima de 25 años. La distribución de los grupos fue porcentual con mayor predominancia del género femenino (Figura 12).

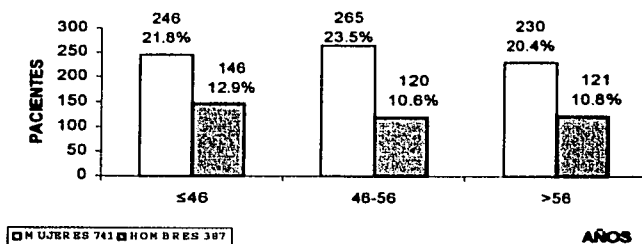


Figura 12. Distribución de la población por grupos de edad.

Las gráficas de cajas tienen una línea media que representa la mediana, la altura de la caja es la amplitud intercuartil (IQR), que incorpora los valores del 50% de la muestra; el borde superior de la caja es el percentil 75 y el inferior el 25; los signos * y ^ indican los casos muy alejados (148). El análisis estadístico entre grupos posibilita realizar comparaciones entre mujeres y hombres; entre pacientes delgados, con sobrepeso y obesos; y entre pacientes con edades tempranas (≤ 46 años), intermedias (46-56 años) y mayores (> 56 años) de diagnóstico.

El comportamiento de las concentraciones de glucosa y de HbA_{1c} es semejante (Figura 13). En el primer grupo de edad (≤ 46 años) los pacientes más delgados presentan valores de mediana más altos que los obesos; este comportamiento es el mismo en ambos géneros. En el segundo grupo (46-56 años) los hombres presentan valores de las medianas muy semejantes para todos los IMC, pero la dispersión de los datos es mayor en los pacientes más delgados. En las mujeres se observa que al aumentar el IMC se incrementan ligeramente los valores de mediana, lo que se ve más claramente en la gráfica de glucosa. En el tercer grupo de edad (> 56 años), la población masculina presenta valores de mediana que tienden a descender conforme aumenta el IMC; contrariamente en la población femenina, los valores aumentan ligeramente conforme aumenta el IMC. La comparación múltiple entre los intervalos de IMC no muestra diferencias significativas en el comportamiento de la glucosa y la HbA_{1c} ($p \geq 0.05$) en ninguno de los géneros. Sin embargo, la comparación entre los grupos de edad solo muestra diferencias significativas en las mujeres entre la población ≤ 46 años y los otros dos grupos ($p < 0.05$) en la glucosa. Los hombres presentan diferencias significativas entre los más jóvenes y los otros dos grupos en ambos parámetros ($p < 0.05$) (Anexo 1).

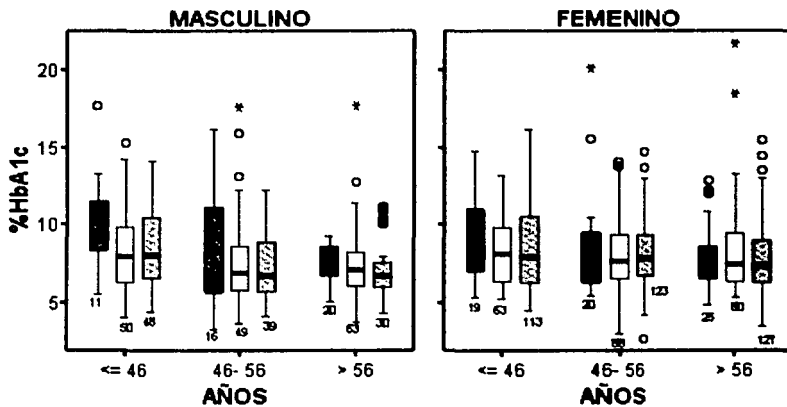
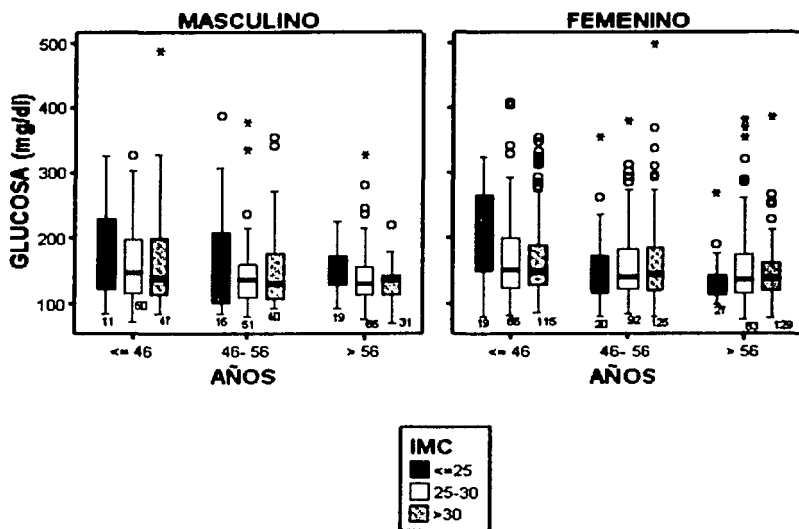


Figura 13. Valores de glucosa y HbA_{1c} en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.

La dislipidemia es un trastorno del metabolismo de los lípidos que comúnmente se encuentra en pacientes con diabetes tipo 2 y se presenta como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución de HDL y aumento de LDL. En la figura 14 se representa el comportamiento de los TG en función de la edad y del IMC, observándose una gran dispersión de los datos. En el primer grupo de edad en ambos géneros, hay una leve tendencia ascendente conforme aumenta el IMC; en el segundo grupo de edad en el caso de los hombres se ve que la mediana disminuye ligeramente conforme aumenta el IMC y en las mujeres aumenta la mediana conforme aumenta el IMC; en el tercer grupo de edad en ambos géneros hay una leve tendencia a aumentar conforme aumenta el IMC. La comparación múltiple entre los intervalos de IMC muestra diferencias significativas sólo en los hombres entre el grupo de delgados y los de sobrepeso ($p=0.043$). Entre los grupos de edad existen diferencias entre las mujeres ≤ 46 años y las mayores de 56 años ($p=0.020$) (Anexo 1).

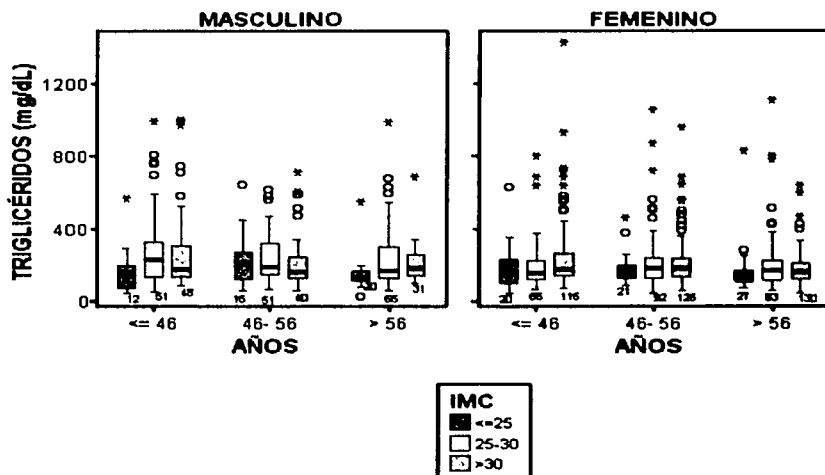


Figura 14. Valores de triglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.

El colesterol total muestra que los valores de las medianas se encuentran en los límites altos (Figura 15). Las mujeres con edades ≤ 46 años y los hombres con edades entre 46 y 56 años presentan un leve comportamiento ascendente conforme aumenta el IMC, aunque en el grupo masculino de obesos tiende a disminuir. En los otros grupos de edad para ambos géneros los valores de las medianas tienden a disminuir conforme aumenta el IMC. El análisis comparativo entre intervalos de IMC no muestra diferencias significativas ($p > 0.05$). En el análisis entre los grupos de edad sólo las mujeres ≤ 46 años con las de 46 a 56 años presentan diferencias significativas ($p = 0.004$) (Anexo 1).

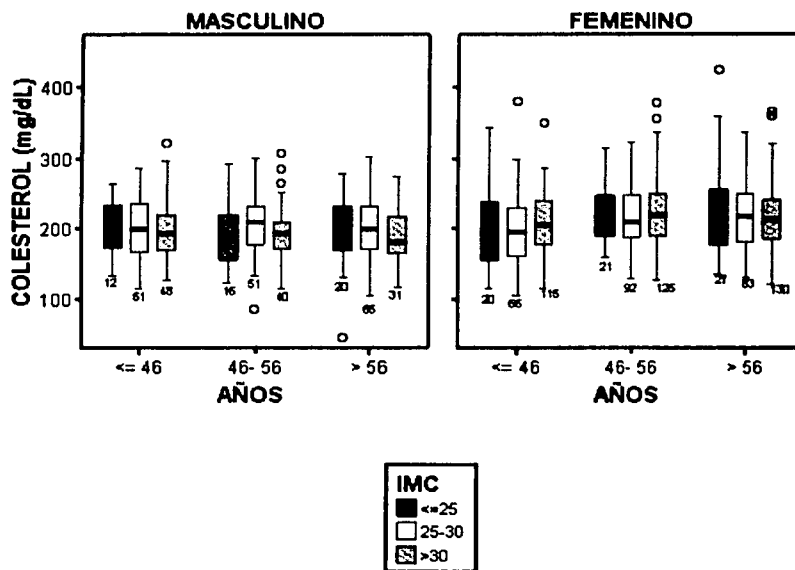


Figura 15. Valores de colesterol total en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.

Los valores de las medianas del HDL se encuentran dentro de los valores normales pero con una gran dispersión (Figura 16). Con excepción del grupo de hombres con edades entre 46 y 56 años y el de mujeres menores de 46 años, se presenta una tendencia de los valores de mediana a disminuir ligeramente conforme aumenta el IMC. El análisis comparativo entre intervalos de IMC no muestra diferencias significativas en las mujeres ($p>0.05$), pero si entre los hombres delgados y los obesos ($p=0.024$). Entre los grupos de edad no se encontraron diferencias significativas para ambos géneros ($p>0.05$) (Anexo 1).

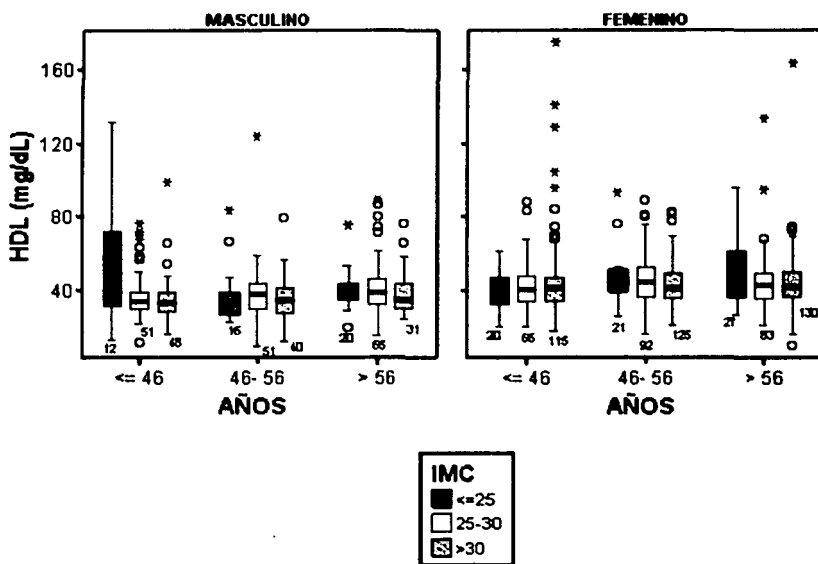


Figura 16. Valores de HDL en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.

Los valores de LDL de la población total como por género se encuentran dentro de los valores normales. La figura 17 muestra que el grupo de hombres con edades entre 46 y 56 años se observa una leve tendencia a aumentar conforme al IMC. Sin embargo, el análisis de comparaciones múltiples no muestra diferencias significativas entre los intervalos de IMC, ni entre los tres grupos de edades ($p>0.05$) (Anexo 1).

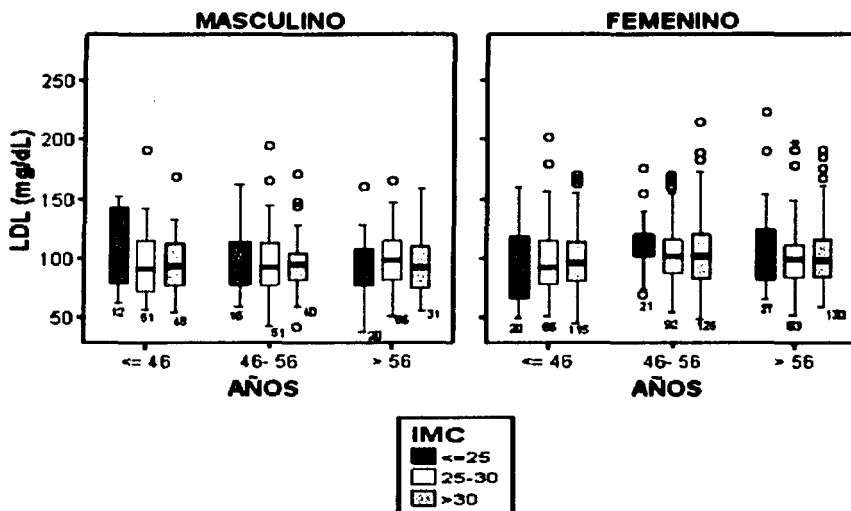


Figura 17. Valores de LDL en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.

La función renal se evaluó con el cálculo de la depuración de creatinina y con la determinación de proteínas en orina. La población presentó valores promedios normales de creatinina en suero (0.89 ± 0.2 mg/dL), en orina (77.7 ± 41.5 mg/dL) y de su depuración (77.4 ± 34.7 ml/min) (Tabla 3). Al agrupar por género también los promedios son normales en las mujeres (0.82 ± 0.2 mg/dL; 66.7 ± 33.8 mg/dL y 74.6 ± 33.8 mg/ml) y en los hombres (1.03 ± 0.2 mg/dL; 98.9 ± 46.3 mg/dL y 82.8 ± 35.8 mg/ml) (Tabla 3), pero con diferencias significativas entre ambos géneros en los tres parámetros ($p < 0.05$) (Anexo 1).

	N	Población total	N	Mujeres	N	Hombres
Creatinina en suero (mg/dL)	1128	0.89 ± 0.2	741	0.82 ± 0.2	387	1.03 ± 0.2
Creatinina en orina (mg/dL)	1110	77.7 ± 41.5	731	66.7 ± 33.8	379	98.9 ± 46.28
Depuración de creatinina (ml/min)	1061	77.4 ± 34.7	699	74.6 ± 33.8	362	82.8 ± 35.81

Tabla 3. Características bioquímicas de funcionamiento renal de los pacientes con diabetes tipo2.

En la figura 18 se puede observar el comportamiento de la depuración de creatinina en función de los grupos de edad y del IMC. En los hombres con edades de 46 a 56 años y los mayores de 56 años se ve una ligera tendencia a aumentar conforme aumenta el IMC. Este mismo comportamiento presentan las mujeres con edades menores o iguales a 46 años y las de 46 a 56 años. El análisis de comparación múltiple entre intervalos de IMC muestra diferencias significativas en la depuración de creatinina solo entre los hombres obesos y los otros dos grupos ($p=0.041$ y $p=0.044$). Entre los grupos de edades, la depuración de creatinina muestra diferencias significativas sólo en los hombres entre el grupo mayor de 56

años y los otros dos grupos ($p=0.000$ y $p=0.005$). De 1076 pacientes, 33%(355) tuvieron niveles bajos de depuración de creatinina (<60 ml/min) (Anexo 1).

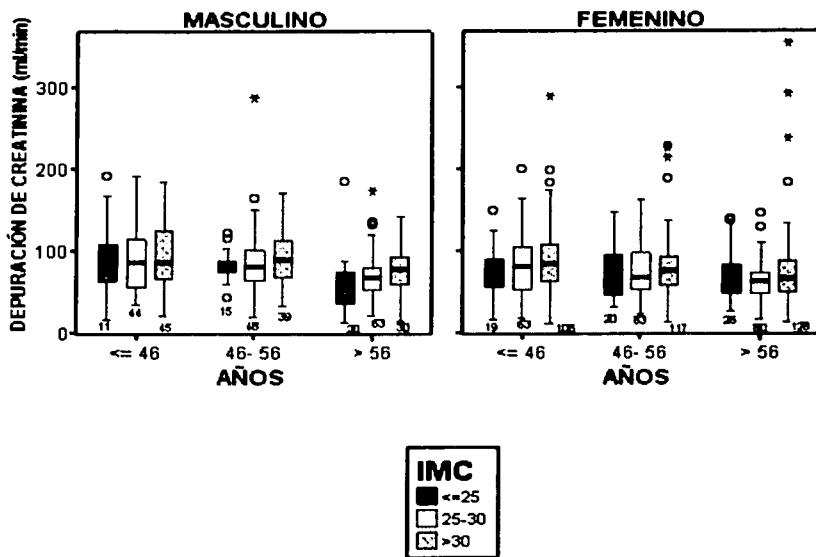


Figura 18. Valores de depuración de creatinina en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por edades e IMC.

El daño renal medido por la pérdida de proteínas en orina se evaluó por la determinación de microalbuminuria. De 1076 pacientes analizados, 1027 (95.4%) presentan una cantidad normal de proteínas en orina, menor o igual a 35 mg/L. 34 pacientes (3.2%), tienen microalbuminuria, de 35 a 300 mg/L y 15 (1.4%) presentan valores superiores de 300 mg/L, considerados como pacientes con proteinuria, de los cuales 3 tienen concentraciones de albúmina mayores de 1000 mg/L (Fig. 19). Los análisis comparativos entre géneros, entre intervalos de IMC y entre grupos de edad no mostraron diferencias significativas ($p > 0.05$) (Anexo 1).

PROTEINAS EN ORINA

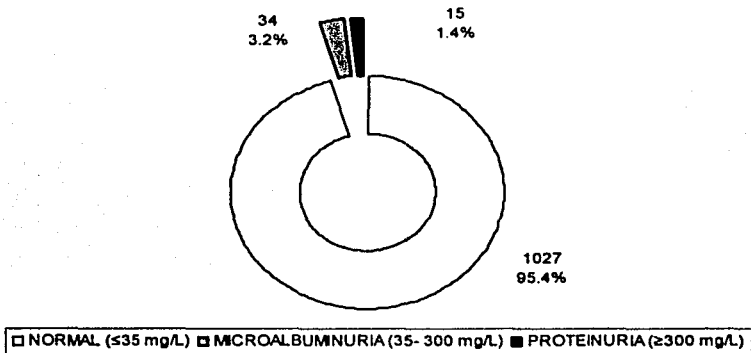


Figura 19. Frecuencia de pacientes con diabetes tipo 2 con normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria.

VI. DISCUSIÓN

La edad promedio de los pacientes de la cohorte (51 ± 10.4 años) fue similar con lo que otros autores han reportado en población mexicana (155) y concuerda con el criterio de que el envejecimiento es una condición importante en diabetes tipo 2 (156). Sin embargo, actualmente las investigaciones consideran que cada día la edad de diagnóstico es más temprana; las sugerencias sobre la existencia de diferencias metabólicas entre pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticados a una edad temprana (≤ 40 años) y a una edad común (≥ 40 años) son muy fuertes, y la posibilidad de utilizar otros criterios de diagnóstico para los grupos de diferentes edades aún siguen en discusión (157). En este contexto, la incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes se ha incrementado en los últimos años. Por ello, aunque aun no hay datos suficientes, la ADA ha presentado algunas recomendaciones para orientar sobre la prevención, protección y tratamiento de diabetes tipo 2 en población joven (39,158,159).

El IMC promedio de la población estudiada (Tabla 1) indica que contamos con una población predominantemente obesa, la frecuencia de peso normal es considerablemente baja (11.5%), con respecto a la de sobrepeso (40.35%) y a la de obesidad (48.35%), lo que concuerda con los datos publicados por González y col (1992, 1994) (155,160) en población mexicana donde el IMC promedio reportado fue de 30.7 Kg/m^2 . Al realizar el análisis por género, encontramos que la mayoría de las mujeres son obesas y que la mitad de los hombres presentan sobrepeso, siendo muy baja la frecuencia con peso normal en ambos. Stern y col. (1992) (161) reportaron datos similares a lo observado en el grupo de estudio de nuestra cohorte, donde el IMC promedio en mujeres es mayor que en hombres (28.7 versus 26.7 Kg/m^2). Algunos autores han estudiado el desarrollo de la obesidad y la diabetes con respecto a la década pasada, encontrando que ambos padecimientos se han incrementando hasta en un 70%, especialmente en población menor de 40 años (162,163). En la actualidad se considera a la población obesa joven como un grupo de alto riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 (164); sin embargo otros autores consideran que el grado de obesidad se determina en función del desarrollo de la diabetes y no en función de la edad (157).

El ICC promedio de los pacientes muestra una acumulación de tejido adiposo anormal (Tabla 1), pero es más bajo que el reportado por González y col. (1994) (160). La diferencia en el perímetro de cintura entre mujeres y hombres es mínima, aunque el promedio es menor en las mujeres (96.8 ± 12.3 cm versus 98.1 ± 10.7 cm); contrariamente a los datos reportados por van Dam y col. (2001) (165) de individuos con historia familiar de diabetes. Los promedios de ICC encontrados en mujeres y en hombres, son más bajos que los reportados por González y col. (1994) (160) y por Valdez y col. (1995) (166); pero son superiores a los reportados por van Dam y col. (2001) (165). Posiblemente las similitudes y diferencias se deben al tipo de población en estudio, alimentación y estilo de vida, ya que correlacionan con pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y la acumulación anormal de tejido adiposo es evidente.

La hipertensión arterial, definida por la ADA como presiones arteriales con valores de 140/90 mmHg (156), es una condición asociada comúnmente con diabetes. El valor promedio que presentaron los pacientes de la cohorte de ambas presiones es normal (Tabla 1); concordando con lo reportado por González y col. (1992) (155). Sin embargo, un porcentaje bajo pero considerable de pacientes presentan hipertensión sistólica (5.6%) y diastólica (11.3%). En pacientes con diabetes la frecuencia de hipertensión es del 20 al 60%, dependiendo de la obesidad, la etnicidad y la edad. La hipertensión está frecuentemente presente como parte del síndrome metabólico de resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de eventos coronarios (150). Al separar por género, los promedios de las presiones también son normales, pero los porcentajes de hipertensión tanto sistólica como diastólica se mantienen; siendo menores que los reportados por Haffner y col. (1994) (168), pero mayores que lo reportado por Valdez y col. (1995) (166) en población obesa no diabética de la ciudad de México (8.8% en mujeres y 6.6% en hombres). El estudio epidemiológico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (168), reportó que un decremento de 10 mmHg en la media de la presión sistólica se asocia con una reducción del 12% en el riesgo para algunas complicaciones relacionadas con diabetes, 15% de muertes relacionadas con diabetes, 11% de infarto al miocardio y 13% de complicaciones microvasculares (156). Así, aunque la mayor parte de los pacientes de la cohorte no presenta hipertensión arterial, existe un porcentaje bajo que la padece por lo que es

indispensable considerar la importancia de su control desde el inicio del diagnóstico de diabetes tipo 2. Esta consideración es relevante debido a que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y complicaciones microvasculares, principalmente microalbuminuria y su progreso a nefropatía diabética (169).

El análisis descriptivo de los parámetros bioquímicos muestra la presencia de alteraciones metabólicas comunes en diabetes tipo 2 como hiperglucemia e hipertrigliceridemia; también se encontró un promedio elevado de HbA_{1c} (Tabla 2). El valor promedio de glucosa, fue mayor que el reportado por Aguilar y col. (2001) (170) en población semejante (144.6 mg/dL) y que el de González y col (1992) (155) en población de la ciudad de México de recién diagnóstico (148±60 mg/dL). González y col. (1994) (160) reportaron un promedio menor de glucosa (152 mg/dL) en población mexicana residente en San Antonio y un valor semejante al de población de la ciudad de México (161 mg/dL). Las mujeres muestran un valor medio de glucosa superior al de los hombres (160.2±58.7 mg/dL versus 155.2±65.4 mg/dL). Sin embargo ambos promedios son menores que los reportados por González y col (1994) (160) en población mexicana de San Antonio (193 mg/dL en mujeres y 181 mg/dL en hombres) y en población de la ciudad de México (214 mg/dL en mujeres y 194 mg/dL en hombres); aunque se mantiene el hecho de que las mujeres presentan valores mayores de glucosa y de HbA_{1c}. El promedio de HbA_{1c} en la población fue similar al reportado por Aguilar y col. (2001) (170) en pacientes diabéticos con características similares de IMC y edad (8.1±3.4%). La relación directa entre glucosa y HbA_{1c} concuerda con lo reportado por el DCCT (171), debido a la glucosilación que sufre la hemoglobina por exposición constante a la glucosa.

Se encontró que la población presenta alteraciones en el metabolismo de los lípidos, concordando con lo reportado por otros autores. El promedio de TG fue alto, con una desviación estándar muy grande, sin embargo fue menor que el reportado por González y col. (1994) (160) en población de la ciudad de México (249 mg/dL) y más alto que el de mexicanos residentes en San Antonio (179 mg/dL). También el valor promedio de la población fue más alto que el reportado por Aguilar y col. (2001) (170) en el mismo tipo de población (184.4 mg/dL). Tabaei

y col. ((2001) (169) encontraron datos similares a los nuestros en pacientes diabéticos sin microalbuminuria (195 mg/dL). Al separar por género, los hombres presentaron concentraciones mayores de TG que las mujeres (242.7 ± 184 mg/dL versus 207.8 ± 148.5 mg/dL), en concordancia con lo reportado por González y col. (1994) (160), pero discrepando de los valores encontrados por el mismo grupo en población México-americana residentes en San Antonio, donde las mujeres presentan valores más altos de TG que los hombres (167 mg/dL versus 177 mg/dL).

El valor promedio del colesterol total se encuentra en el límite normal alto (Tabla 2), similar al reportado por Tabaei y col. (2001) (169) en pacientes diabéticos sin microalbuminuria (203 mg/dL) y a lo reportado por González y col. (1994) (160) en población de recién diagnóstico (210 mg/dL) de México-americanos residentes en San Antonio. El valor promedio en las mujeres es ligeramente mayor que en los hombres (215.3 ± 47.7 mg/dL versus 200 ± 44.9 mg/dL), con diferencia significativa; lo anterior también concuerda con lo reportado por González y col (1994) (160) donde las mujeres tanto de la ciudad de México como las México-americanas en San Antonio, presentan valores de colesterol total ligeramente más altos (201 mg/dL y 221 mg/dL respectivamente) que los hombres (197 mg/dL y 205 mg/dL respectivamente).

El HDL promedio se encuentra dentro de lo normal (Tabla 2), al igual que lo reportado por González y col. (1994) (160) en población de la Ciudad México (33 mg/dL) y en México-americanos de San Antonio (41 mg/dL). También los datos de HDL son semejantes a los reportados por Tabaei y col. (2001) (169) en pacientes diabéticos sin microalbuminuria (36 mg/dL) y a los de Aguilar y col. (2001) (170) de pacientes con características similares a los de la cohorte (44.7 mg/dL). El valor promedio en las mujeres es ligeramente más alto que en los hombres (43.9 ± 15.5 mg/dL versus 39.1 ± 16.3 mg/dL), con diferencias significativas. Este comportamiento también se observa en los datos presentados por González y col. (1996) (172), en pacientes diabéticos de la Ciudad México (36 mg/dL en mujeres y 31 mg/dL en hombres).

El promedio de LDL (Tabla 2) se considera normal, siendo menor que el reportado por González y col. (1994) (160) tanto en población de la Ciudad de

México (127 mg/dL) como de México-americanos residentes en San Antonio (132 mg/dL). El análisis muestra que las mujeres presentan un valor ligeramente mayor que los hombres (102.5±28.6 mg/dL versus 96.4±27.3 mg/dL), con diferencia significativa; igualmente este comportamiento es reportado por González y col. (1994) (160) en las dos poblaciones estudiadas (mujeres de la Ciudad de México 127 mg/dL versus hombres 124 mg/dL; mujeres de San Antonio 141 mg/dL versus hombres 132 mg/dL).

La presencia de dislipidemias en la población son evidentes, no sólo porque el valor promedio de TG es alto, sino también porque un porcentaje considerable de la población (9.4%) presentó hipertriglicidemia con valores considerados de alto riesgo para CAD (≥ 400 mg/dL). Otras alteraciones del metabolismo de los lípidos son evidentes cuando analizamos los porcentajes de pacientes con disminución de HDL (32.7%) y aumento de LDL (12.9%) a niveles de alto riesgo para CAD ($HDL \leq 35$ mg/dL y $LDL \geq 130$ mg/dL). Estos parámetros son indicadores de la presencia de riesgo cardíaco, siendo la fracción HDL la protectora y la LDL inductora de enfermedades ateroscleróticas y arteriocoronarias (44,57,58).

Los resultados del análisis estadístico de los parámetros bioquímicos en función del IMC no concuerdan totalmente con lo reportado por Valdez y col (1995) (166), quienes encontraron una relación directa entre la concentración de glucosa y de TG con el IMC y una relación indirecta con el HDL. Nuestros datos sólo muestran diferencias en los TG entre los hombres delgados y los que presentan sobrepeso y en el HDL entre los delgados y los obesos.

El análisis con respecto a la edad muestra diferencias en el comportamiento de la glucosa en ambos géneros entre el grupo joven (25-46 años) y el mayor de 56 años. La HbA_{1c} exhibe diferencias en los hombres entre los jóvenes y los otros dos grupos de edad. En la población femenina se encontraron diferencias en los TG entre las jóvenes y las mayores de 56 años y en el colesterol entre las del grupo joven y las de edad intermedia. Los datos encontrados tienen cierta concordancia con lo reportado por Hillier y Pedula (2001) (157), en el sentido de que el grupo de pacientes jóvenes presentan valores promedios de los parámetros y desviaciones estándares mayores que los otros grupos de edad, ésta característica se manifiesta

independientemente del género y es más evidente en el grupo de pacientes jóvenes y delgados. Lo anterior nos lleva a reflexionar sobre si este grupo de pacientes presenta un mayor descontrol metabólico por la edad de inicio de la enfermedad, como lo han señalado ya otros autores (157) e incluso ha llevado a la discusión sobre los criterios de diagnóstico de diabetes tipo 2 a edades tempranas (158,159).

En cuanto a la evaluación de la función renal, el valor promedio de la depuración de creatinina (Tabla 3) se encuentra dentro de lo normal; sin embargo, un porcentaje considerable de la población presentó niveles de depuración anormales (11.3%). Los resultados de la determinación de proteínas en orina muestra que un porcentaje bajo (4.6%) de pacientes presentan algún daño a nivel renal, lo que se manifiesta microalbuminuria o proteinuria. Considerando que algunos autores reportan que la hipertensión se asocia con microalbuminuria y su desarrollo a nefropatía (109,110,111), en el estudio se encontró que un porcentaje considerable presentaron presiones sistólica y diastólica altas. Estos datos concuerdan con lo reportado por Haffner y col. (1993) (174) quienes encontraron que 12.6% de pacientes con microalbuminuria presentaban hipertensión arterial. Posiblemente los pacientes de la cohorte que presentaron microalbuminuria y proteinuria fueron diagnosticados tardíamente. La microalbuminuria es considerada un factor de riesgo para nefropatía diabética e insuficiencia renal progresiva en diabetes (111,112,113). Anteriormente la microalbuminuria era considerada como un estado primario de un proceso irreversible, investigaciones recientes manifiestan dudas al respecto, ya que han encontrado que frecuentemente la microalbuminuria regresa a normoalbuminuria (113,114,115).

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que no se cura pero que las complicaciones pueden retardarse (175). El análisis de una cohorte proveniente de 10 UMF a dos años de diagnóstico nos muestra que los pacientes en su mayoría tienen un descontrol de la glucosa, que se refleja por los valores elevados de HbA_{1c}. Esto nos lleva a proponer un análisis cuidadoso del estilo de vida de los pacientes y el apego al tratamiento. Es de llamar la atención que de todo el perfil bioquímico estudiado, los TG tanto en hombres como en mujeres estuvieron por arriba de lo reportado por otros autores (161,171) y que existen porcentajes considerables de la población con niveles de TG, HDL y LDL considerados de alto riesgo para

desarrollar enfermedades cardíacas. En estas circunstancias es necesario revisar el tipo de alimentación y el aporte de calorías para entender el comportamiento metabólico de nuestros pacientes.

La diabetes tipo 2 es el resultado de la alimentación, estilo de vida y la susceptibilidad de los genes que conforman nuestra población (161). Es recomendable analizar los genes involucrados en el control de la glucosa, obesidad o aquellos marcadores de la población México-americana (161). También es importante analizar el seguimiento de los pacientes en relación a las complicaciones micro y macrovasculares, que como sabemos, los genes juegan un papel importante.

Finalmente, los datos nos muestran claramente la urgencia de establecer programas de vigilancia para el apego al tratamiento, capacitación del médico familiar para conocer mejor las enfermedades crónicas-degenerativas, tanto para su diagnóstico como para su tratamiento adecuado. Con frecuencia atribuimos que el paciente no se apega al tratamiento, lo que muy probablemente explique los resultados encontrados en la cohorte. Sin embargo, no hay que descartar que en muchas ocasiones los pacientes son resistentes al tratamiento con hipoglucemiantes y las medidas para su manejo deben cambiarse. Además, para que los programas de vigilancia funcionen, particularmente en los pacientes con diabetes tipo 2, deben contar con apoyo psicológico, nutricional y un plan de actividad deportiva para controlar los factores de riesgo.

VII. CONCLUSIONES

- a. A dos años de diagnóstico los pacientes de la cohorte presentan en su mayoría obesidad y sobrepeso, lo que contrasta notoriamente con la frecuencia de los que tienen peso normal.
- b. Los pacientes presentaron una distribución anormal de tejido adiposo a nivel abdominal, característica común en pacientes diabéticos.
- c. Se detectó que porcentajes bajos pero considerables de pacientes, presentan hipertensión sistólica y diastólica.
- d. El perfil bioquímico mostró que los pacientes presentan un descontrol en el metabolismo de la glucosa plasmática, lo que se corrobora con los niveles de HbA_{1c}. Particularmente el grupo de pacientes jóvenes y delgados presentan un menor control de estos parámetros.
- e. El perfil de lípidos mostró que especialmente los valores de TG se encuentran alterados en ambos géneros, pero los hombres presentan valores más altos.
- f. Porcentajes imponentes de la población estudiada presentó valores de TG, HDL y LDL considerados de alto riesgo para desarrollar enfermedades cardíacas.
- g. En general, los pacientes de la cohorte no presentaron diferencias significativas en el comportamiento metabólico en función del IMC. Sólo los hombres presentaron diferencias en el comportamiento de los TG entre los delgados y los de sobrepeso, y en el HDL entre los delgados y los obesos.
- h. Encontramos que los pacientes presentan más diferencias metabólicas en función de la edad. Lo anterior es particularmente evidente en el comportamiento de la glucosa y la HbA_{1c} entre los que tienen edad de 25 a 46 años y los mayores de 56 años. Las mujeres exhibieron diferencias en los TG entre las jóvenes y las mayores de 56 años, y en el colesterol entre las jóvenes y las de edad entre 46 y 56 años.
- i. En cuanto al funcionamiento renal, un porcentaje considerable de la población presentó niveles bajos de depuración de creatinina; en contraste con el porcentaje bajo de pacientes que tuvieron niveles anormales de proteínas en orina.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Propuesta de trabajo para el futuro en función del deterioro de la salud del paciente y la evolución de la enfermedad, resaltando la importancia de educar al paciente para cambiar los hábitos de alimentación y estilo de vida.
2. Con la finalidad de darle mayor peso al estudio, se propone que en el futuro se realicen otros análisis como la valoración de los niveles de insulina con la finalidad de evaluar la existencia de hiperinsulinemia y calcular la resistencia de los tejidos periféricos a la hormona y su sensibilidad.
3. El tratamiento ideal para la de normalización de la glucosa sanguínea y la HbA_{1c} es un régimen alimenticio adecuado y el deporte. El diagnóstico y clasificación de diabetes es crucial para determinar el tratamiento apropiado para estos pacientes. Muchos pacientes pueden ser tratados inicialmente con dieta y ejercicio, pero la mayoría requiere eventualmente drogas terapéuticas.
4. Con el objetivo en reducir las secuelas a largo plazo de enfermedad crónica, en la actualidad la prevención ha sido clasificada como primaria, secundaria y terciaria, por lo cual es necesario revisar los criterios de diagnóstico dentro del IMSS y adecuarlos al hecho de que la diabetes tipo 2 se diagnostica cada día a edades más tempranas (176).

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Kumate J; Wachter, R; Cruz M. La diabetes tipo 2 en México: estudio de una cohorte de lo clínico a lo molecular. Las múltiples facetas de la investigación en salud. Proyectos Estratégicos del IMSS. Pág. 187- 200. (2001).
2. NOM-015-SSA2-1994. "Proyecto de modificación a la Norma Oficial Mexicana, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes". Secretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. (2000).
3. Norma 2200- 50- 002- A001 Instituto Mexicano del Seguro Social. Manual de Procedimientos para la Atención Integral de Derechohabientes con Factores de Riesgo Asociados a Diabetes Mellitus o con Diabetes Mellitus. (2000).
4. Fajardo, G. Diabetes mellitus. Sus costos directos. IMSS. Rev. Med. IMSS 30: 115- 7. (1992).
5. Saltiel, A. New Perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell. 104:517-519. (2001).
6. Harris, MI; Flegel, KM; Cowie, CC; Eberhart, MS; Goldstein, DE; Little, RR; Wiedmeyer, HM, and Byrd-Holl, DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. Diabetes Care. 21: 518- 524. (1998).
7. Zárate, A. Diabetes mellitus. Ed. Trillas. México. (1997).
8. Hunter, S, and Garvey, W. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and glucose transport effector system. American Journal of Medicine. 105:331-345. (1998).
9. Lifshitz, G, y Halabe Ch. Cuerpos cetónicos: biosíntesis y degradación. Cetoacidosis. Hicks, J.J. Bioquímica. McGraw-Hill. 18: 314-324. (2000).
10. Seino, S; Seino, M, and Bell, G. Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. Proc. Natl. Acad. Sci. 86:114-8. (1989).
11. Seino, S; Seino, M, and Bell, G. Human Insulin-Receptor Gene. Diabetes. 39:129-133. (1990).
12. Cruz, L. Receptores, ligandos y mediadores en las señales de transducción en la regulación celular. Hicks, J.J. Bioquímica. McGraw-Hill. 37: 752-754. (2000).
13. Cheatham, B, and Kahn, CR. Insulin action and the insulin signaling network. Endocr Rev. 16:117-142. (1995).
14. Di Guglielmo, M; Drake, P; Baass, P; Authier, F; Posner, B; Bergeron, J. Insulin receptor internalization and signalling. Mol Cell Biochem. 182: 59-63. (1998).
15. Wang, B; Balba, Y; Knutson, V. Insulin-induced in situ phosphorylation of the insulin receptor located in the plasma membrane versus endosomes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 227:27-34. (1996).

16. Sun, X; Rothenberg, P; Kahn, R; Backer, J; Araki, E; Wilden, P; Cahill, D; Goldstein, B; White, M. The structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*. 352:73-77. (1991).
17. Sun, X; Pons, S; Wang, L; Zhang, Y; Yenush, L; Burks, D; Myers, M; Glasheen, E; Copeland, N; Jenkins, N; Pierce, J; and White, M. The IRS-2 gene on murine chromosome 8 encodes a unique signalling adapter for insulin and cytokine action. *Mol Endocrinol*. 11:251-262. (1997).
18. Rice, J; Livingstone, C, and Gould, G. Trafficking, targeting and translocation of the insulin-responsive glucose transporter, GLUT 4, in adipocytes. *Biochem. Soc. Trans*. 24:540-546. (1996).
19. Smith, T; Elmendorf, J; David, T, and Turinsky, J. Growth hormone-induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS-GLUT-1 and GLUT-4. *Am. J Physiol*. 272: E1071-E1079. (1997).
20. Shepherd, P, and Khan, B. Glucose transporters and insulin action. *The New England J Med*. 22: 248-57. (1999).
21. Yokota, I; Hayashi, H; Matsuda, J; et al. Effect of growth hormone on the translocation of GLUT4 and its relation to insulin-like and anti-insulin action. *Biochem Biophys Acta*. 4104:451-456. (1998).
22. Doege, H; Schürmann; Bahrenberg, G; Brauers, A, and Joost, H. GLUT8. A novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *J Biol Chem*. 275(21): 16275-16280. (2000).
23. Dhand, R; Hara, K; Hiles, I; Bax, B; Gout, I; Panayotou, G; Fry, M; Yonezawa, K; Kasuga, M, and Waterfield, M. PI 3-kinase: structural and functional analysis of inter-subunit interactions. *EMBO J*. 13:511-52. (1994).
24. Kandror, K, and Pilch, P. Compartmentalization of protein traffic in insulin-sensitive cells. *Am J Physiol*. 271:E1-E14. (1996).
25. Gould, G, and Holman, G. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J*. 295:329-341. (1993).
26. Ebeling, P; Koistinen, HA, and Koivisto, VA. Insulin-independent glucose transport regulates insulin sensitivity. *FEBS Letters*; 436:301-303. (1998).
27. Proud, CG, and Denton, RM. Molecular mechanisms for the control of translation by insulin. *Biochem J*. 328:329-341. (1998).
28. Hicks, JJ. *Glucólisis*. Hicks, JJ. Bioquímica. McGraw-Hill. 13: 239-260. (2000).
29. Lamothe, B; Baudry, A; Desbois, P; Lamotte, L; Bucchini, D; Meyts, PD, and Joshi, RL. Genetic engineering in mice: impact on insulin signalling and action. *Biochem J*. 335:193-204. (1998).
30. Nishikawa, T; Edelstein, D; Liang, DX; Yamagishi, S; Matsumura, T; Kaneda, Y; Yorek, MA; Beebe, D; Oates, PJ; Hammes, H; Giardino, I, and Brownlee, M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature*. Vol. 404: 787- 790. (2000).

31. Hicks, JJ. Glucógeno: metabolismo y sus alteraciones. Hicks, JJ. Bioquímica. McGraw-Hill. 15:277- 288. (2000).
32. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 24:1-32. (2001).
33. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care. Volume 25, Supplement 1, January. (2002).
34. Harris, M. Classification, Diagnostic, Criteria and Screening for Diabetes. Diabetes in America. 2nd Ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 2:17. (1995).
35. Dorman, Janice S; Mc Carthy, Bridget J; O'Leary, Leslie A, and Koehler, Anita N. Risk Factors for Insulin- Dependent Diabetes. Diabetes in America 2nd Ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 8: 168. (1995).
36. La Porte, Ronald E; Matsushima, Masato, and Chang, Yue- Fang. Prevalence and Incidence of Insulin- Dependent Diabetes. Diabetes in America. 2nd Ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 3: 37. (1995).
37. Coustan, Donald R. Gestational Diabetes. Diabetes in America 2nd Ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 35: 703. (1995).
38. Ganda, Om P. Prevalence an Incidence of Secondary and Other Types of Diabetes. Diabetes in America 2nd Ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 5:67. (1995).
39. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 24 (Suppl. 1): 832- 842. (2001).
40. Kahn, B, and Rossetti, L. Type 2 diabetes. Who is conducting the orchestra?. Nat Gen. 20:223-226. (1998).
41. Kahn, CR; Vicent, D, and Doria, A. Genetics of Non-Insulin- Dependent (Type II) Diabetes Mellitus. Annu. Rev. Med. 47:509- 31. (1996).
42. Spiegelman, B, and Flier, J. Obesity and the regulation of energy balance. Cell. 104:531-43. (2001).
43. Beck-Nielsen, H, and Honther-Nielsen, O. Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus Mellitus of Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. LeRoith, D; Taylor, SI; Olefsky, JM. 2nd Ed. by Lippincott Williams e Wilkins. (2000).
44. O'Doherty, R; Stein, D, and Foley, J. Insulin resistance. Diabetologia. 40: B10- B15. (1997).

45. Dimitriadis, GD; Sotirios, AR, and Newsholme, EA. Integration of Some Biochemical and Physiologic. Effects of Insulin That May Play a Role in the Control of Blood Glucose Concentration. *Diabetes in America 2nd Ed.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 15: 161-175. (1995).
46. Kahn, R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 20:1183-97. (1997).
47. Nijpels, G; Popp-Snijders, C; Kostense, P; Bouter, L, and Heine, R. Cardiovascular Risk Factors Prior to the Development of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Persons with Impaired Glucose Tolerance: The Hoorn Study. *J. Clin. Epidemiol.* 50:1003-9. (1997).
48. Gerich, J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired Insulin sensitivity. *Endocrino Rev.* 19:491-503. (1998).
49. Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 37:1595. (1988).
50. Kahn, B, and Flier J. Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation.* 106:473-481. (2000).
51. Stern, M. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes.* 44: 369- 74. (1995).
52. Reaven, G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 75:473-486. (1995).
53. Pagano, PJ; et. al. An NADPH oxidase superoxide generating system in rabbit aorta. *Am. J. Physiol.* 268: H2274- 80. (1995).
54. Wang, HD; Pagano, PJ; et. al. Superoxide anion from the adventitia of the rat thoracic aorta inactivates nitric oxide. *Circ. Res.* 82: 810- 18. (1998).
55. Stern, MP, and Braxton, DM. Genetics of Insulin Resistance 3- 18. *Contemporary Endocrinology Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X.* Reaven, GM, and Laws, A. (1999).
56. Després, J. *Obesity and Insulin Resistance.* .Edited by Gerarl, M, and Reaven, M.F. Humana Press. New Jersey. (1999).
57. Songer, T. Disability in Diabetes. *Diabetes in America 2nd Ed.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 12: 251. (1995.)
58. Programa de Salud del Adulto y el Anciano. *Guía para la Detección Integrada de Diabetes e Hipertensión Arterial.* SSA. México. (1998).
59. Fishbein, H, and Palumbo, PJ. Acute Metabolic Complications in Diabetes. *Diabetes in America 2nd Ed.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 13: 283. (1995).
60. Harris, I. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus. *Diabetes metabolism. Research and Reviews.* 16:230-236. (2000).

61. Foster, DW. Principios de Medicina Interna. 13ª edición, McGraw-Hill. Vol. II. Cap. 337. (1994).
62. Young, DS. Adopción de las Unidades SI para los datos Clínicos de Laboratorio. *Ann. Intern. Med.* 106: 114-126. (1987).
63. Gugliucci, Alejandro. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev. Med. Uruguay.* 16:58-75. (2000).
64. Palumbo, PJ, and Melton III, L Joseph. *Peripheral Vascular Disease an Diabetes. Diabetes in America 2nd Ed.* (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 17: 401,403. (1995).
65. Rossetti, L. Glucose Toxicity. Effect of Chronic Hyperglycaemia on Insulin Action. *Diabetes in America 2nd Ed.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 64: 641-650. (1995).
66. Hamada, Y; Odagaki, Y; Sakakibara, F; Naruse, K; Koh, N, and Hotta, N. Effects of an aldose reductase inhibitor on erythrocyte fructose 3 – phosphate and sorbitol 3-phosphate levels in diabetic patient. *Life Sci.* 57: 23-9. (1995).
67. Robinson, W; Laver, N, and Lou, M. The role of aldose reductase in diabetic retinopathy prevention and intervention studies (review). *Prog. Retain Eye Res.* 14: 593-640. (1995).
68. Boel, E; Selmer, J; Flodgaard, H, and Jensen, T. Diabetic late complications: will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced glycosilation end product formation hold promise? *J Diabetes Compl.* 9: 104-29. (1995).
69. Baynes, J, and Thorpe, S. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 48: 1-9. (1999).
70. Soulis-Liparota, T; Cooper, M; Dunlop, M, and Jerums, G. The relative roles of advanced glycation, oxidation and aldose reductase inhibition in the development of experimental diabetic nephropathy in the Sprague- Dawley rat. *Diabetologia.* 38: 387-94. (1995).
71. Giuliano, D; Ceriello, A, and Paolisso, G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism.* 44: 363- 8. (1995).
72. Ziyadeh, F. Mediators of hyperglycemia and the pathogenesis of matrix accumulation in diabetic renal disease. *Miner Electrolyte Metab.* 21: 292- 302. (1995).
73. Maillard, LC. Condensation des acides amines sur les sucres; formation de melanoidines par voie methodique. *CR Acad. Sci. Paris.* 154: 66- 8. (1912).
74. Njorge, FG, and Monnier, VM. The chemistry of the Maillard reaction under physiological conditions: a review. *Prog Clin. Biol. Res.* 304: 85- 91. (1989).
75. Monnier, V. Toward a Maillard. Reaction theory of Aging. In: Baynes, JW; Monnier, VM. E d. *Proceedings of the NIH Conference on the Maillard Reaction in Aging, Diabetes and Nutrition.* New York: Liss, 1-22. (1989).

76. Brownlee, M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev. Med.* 46: 223-34. (1995).
77. Lee, AY, and Chung, SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J.* 13: (1): 23- 30. (1999).
78. Lopes-Virella, M, and Virella, G. Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes.* 45 (Suppl 3): 540- 4. (1996).
79. National DL- Data Group. National Institutes of Health. *Diabetes in America*, 2a Ed. Bethesda Md: National Institutes of Health. UN. Publication # 95-1469. (1995).
80. Krolewski, AS; Laffel, LM; Krolewski, M; Quinn, M, and Warram, JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 332:1251-5. (1995).
81. Reichard, P. Are there any glycemic thresholds for the serious microvascular diabetic complications? *J. Diabetes Complications.* 9:25-30. (1995).
82. Qiao, Q; Keinanen-Kiukaanniemi, S, and Laara, E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J. Clin. Epidemiol.* 50:153-158. (1997).
83. Nathan D. Pathophysiology of diabetic complications: How much does the glucose hypothesis explain? *Ann. Inter. Med.* 124 (1 Pt2): 86-9. (1996).
84. Yan, SD; Schmidt, AM; Anderson, GM; Zhang, J; Brett, J; Zou, YS; et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products. With their receptors/binding proteins. *J Biol Chem.* 269: 9889- 87. (1994).
85. Schmidt, AM; Hori, O; Brett, J; Yan, SD; Wautier, JL, and Stern, D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb.* 14: 1521- 8. (1994).
86. Schmidt, AM; Mora, R; Cao, K; Yan, SD; Brett, J; Ramakrishnan, R; et al. The endothelial cell binding site for advanced glycation end products consists of a complex: an integral membrane protein and a lactoferrinlike polypeptide. *J Biol Chem.* 269: 9882 - 8. (1994).
87. Hori, Y; Skolnik, E; Suthanthiran, M, and Vlassara, H. Novel T- cell receptors for advanced glycation end products (AGE) mediate production of INF. *Diabetes.* 41: 59. (1992).
88. Ramirez, I; Wachter, N.; Laredo, F, y Lifshitz, A. Comparación de Sulindac, Carbamacepina y un placebo en el tratamiento del dolor por polineuropatía simétrica distal de un grupo de diabéticos no dependientes de insulina. *Rev. Med. IMSS.* 29:301-8. (1991).
89. Eastman, RC. Neuropathy in Diabetes. *Diabetes in America*. 2nd Ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Health. USA. 15: 339. (1995).
90. Yamamoto, M.; Egusa, G; Okubo, M, and Yamakido, M. Dissociation of Microangiopathy and Macroangiopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 21:1451-4. (1998).

91. Orenca, A; Daviglius, M; Dyer, A; Walsh, M; Greenland, P. and Stamler, J. One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: The Chicago Heart Association Detection Project in the Industry (CHA) Study. *J. Clin. Epidemiol.* 50: 1369-76. (1997).
92. Gaster, B, and Hirsch, Y. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 158:134-40. (1998).
93. Lyons, T, and Jenkins, A. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol.* 8: 174- 80. (1997).
94. Kortlandt, W; Rijn, van H, and Erkelens, D. Glycation and lipoproteins. *Diab Nut Metab.* 6: 231-9. (1993).
95. Guyton, J. The role of lipoproteins in atherogenesis. *Ad. Exp. Med. Biol.;* 369: 29-38. (1995).
96. Berliner, J, and Heinecke, J. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 20: 707- 27. (1996).
97. Gugliucci, A, Menini, T; and Sthal, A.J, and Brogard, JM. Advanced glycation of immunoglobulin G and albumin in type 2 diabetic patients. *Clin. Chim. Acta* (in Press). (2000).
98. Kannel, W; D'Agostino, R; Wilson, P; Belanger, A, and Gagnon, B. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: The Frammingham Experience. *Am Heart J.* 120: 672-6. (1990).
99. Despres, J; Lamarche, B; Maurige, P; Cantin, B; Degenais, G; Moorjani, S, and Lupien, P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng. J. Med.* 334:952-7. (1996).
100. Howard, B; Lee, E; Fabsitz, R; Robins, D; Yeh, J; Cowan, L, and Welty, T. Diabetes and coronary heart disease in american indians. *Diabetes.* 45 (suppl. 3): 6-12. (1996).
101. Haffner, S, and Miettonen, H. Insulin Resistance implications for type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med.* 103:152-57. (1997).
102. Semenkovich, C, and Heinecke, J. The mystery of diabetes and atherosclerosis. *Diabetes.* 46:327-34. (1997).
103. De Fronzo, RA, and Ferrannini, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 14: 173-194. (1991).
104. The Diabetes Control and Complications Trial Data Group. The effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.* 75: 894- 903. (1995).
105. Morrison, B. Use of the Beckman Glucose Analyzer for Low and High Glucose Values. *Clin. Chem. Acta.* 42: 192. (1972).
106. Harrison, D. *Principios de Medicina Interna.* 13ª Edición. McGraw-Hill. Vol. II. Cap. Diabetes Mellitus. (1994).

107. Heinegard, D. y Tiderstrom, G. *Clin. Chem. Acta.* 43: 305- 310. (1973).
108. Villar, G; Garcia, Y; Goicolea, I, and Vazquez, JA. Determinants of development of microalbuminuria in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabet. Metab.* 25: 246- 254. (1999).
109. Ritz, E, and Reinhold, O. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 341: 1127- 1133. (1999).
110. Ritz, E. Nephropathy in type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine.* 245: 111- 126. (1999).
111. Alzaid, A. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview (Review). *Diabetes Care.* 19: 79- 89. (1996).
112. Mogensen, CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia.* 42: 263- 285. (1999).
113. Ismail, N; Beckner, B; Strzelczyk, P, and Ritz, E. Renal disease and hypertension in non- insulin- dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 55: 1-28. (1999).
114. Caramori, ML; Fioreto, P, and Mauer, M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes.* 49(9): 204- 216. (2000).
115. Tietz, NW. "Specimen Collection and Processing; Sources of Biological Variation". *Textbook of Clinical Chemistry.* 2nd Edition W.B. Saunders, Philadelphia, PA. (1994).
116. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline. NCCLS publication H18-A. Villanova, PA. (1990).
117. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Tentative Guideline. 2nd Edition. NCCLS publication EP5-T2. Villanova, PA. (1992).
118. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Routine Urinalysis and Collection, Transportation and Preservation of Urine Specimens. Tentative Guideline. NCCLS publication GP16-T, Villanova, PA. (1992).
119. Tietz, NW. *Fundamentals of Clinical Chemistry.* 3rd Edition. W.B. Saunders, Philadelphia, PA. (1987).
120. Tietz, NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests.* 2nd Edition. W.B. Saunders, Philadelphia, PA. (1990).
121. Centres for Disease Control. Update: Universal Precautions for prevention of Transmission of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus and Other Bloodborne Pathogens in Healthcare Settings. *MMWR,* 37: 377- 382, 387, 388. (1988).
122. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious disease transmitted by blood, body fluids, and tissue. Tentative Guideline, M29-T2, Vol. 11, No. 14. (1991).

123. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030. (1992).
124. Frajola, WJ, and Maurukas, JA. Stable Liquid Human Reference Serum, Health Laboratory Sciences 13: 25. (1976).
125. Grannis, GF. Interlaboratory Survey of Enzyme Analyses. Amer.J. of Clin. Phatol. 66: 206. (1976).
126. Tanishima, K; Minamikawa, Y; Yokogawa, N, and Takeshita, M. Protective Effect of Glycerol Against the Increase in Alkline Phosphatase Activity of Lyophilized Quality-Control Serum. Clin. Chem. 23: 1873. (1977).
127. National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS Publication C3-a2. Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory. Vilanova PA: 11(1391-27). 1991.
128. Baynes, HW, et. al. National Diabetes Data Group: Report of The Expert Committee on Glycosylated Hemoglobin. Diabetes Care. 7: 602-606. (1984).
129. Nathan, DM, et. al. The Clinical Information Value of the Glycosylated Hemoglobin Assay. New Eng. J. Med. 310. 341-346. (1984).
130. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. Tentative Guideline, NCCLS publication EP9-T. Villanova, PA. (1993).
131. Public Health Service, Centers for Disease Control. "A Proposed Method for Determining Glucose Using Hexokinase and Glucose-6-Phosphatase Dehydrogenase". (1976).
132. Friedman, RB, and Young, DS. Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests. 2nd Edition. AACC Press, Washington, DC. (1989).
133. Young, DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 3rd Edition, AACC. Press, Washington, DC. (1990).
134. Young, DS. Effects of Preanalytical variables on Clinical Laboratory Tests. AACC Press, Washington, DC. (1993).
135. Goldstein, DE; Little RR; Wiedmeyer, HM; et. al. Glycosylated Hemoglobin: Methodologies and Clinical Applications. Clin Chem. 32: B64- 78. (1986).
136. Jovanovic, L, and Peterson, CM. The Clinical Utility of Glycosylated Hemoglobin. Am. J. Med. 70: 331- 338. (1981).
137. Larsen, ML; Horder, M, and Mogensen, EF. Effort of Long- term Monitoring of Glycosylated Hemoglobin, Levels in Insulin Dependent Diabetes Mellitus Levels. New Eng. J. Med. 323: 1021- 1025. (1990).
138. Heinze, E; Kohne, E; Meissner, et al. "Hemoglobin A1C (HbA1c) in Children with Long Standing and Newly Diagnosed Diabetes mellitus". Acta Paediatr Scand., No. 68, pp 609- 612. (1979).

139. Mortensen, HB. "Glycated Hemoglobin". *Dan Med Bull.*, Vol. 32, No. 6, pp 309- 328. (1985).
140. Lehmann, P. "Homogenous Immunoturbimetric Assay for Hemoglobin A1c Adaptable for Most Clinical Chemistry Analyzers; A New Concept in the Care of Diabetic Patients". AACCC 45th National Meeting. (1993).
141. Jaffé, MZ. *Physiology. Chemical.* 10:391. (1886).
142. Vasiliades, J. *Clinical Chemical. Acta.* 22: 1664. (1976).
143. Tietz, NW. "Specimen Collection and Processing; Sources of Biological Variation". *Textbook of Clinical Chemistry.* 2nd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA. (1994).
144. Allain, CC, et al. *Clinical Chemicals.* 20:470. (1974).
145. Roeschlau, P; Bernt, E, and Gruber, W. *Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12: 226. (1974).
146. Trinder, P. *Ann. Clinical Biochemical.* 6:24. (1969).
147. Buccolo, G, and David, H. *Clinical Chemical.* 19: 476. (1973).
148. Pinter, J.K., Hayashi, J.A. y Watson, J.A. *Arch. Biochemical Biophysiology.*, 121: 404. 1965.
149. Cole, TG. "Glycerol Blanking Triglycerides Assays: Is it Necessary?" *Clin. Chem.*, 36(7). (1990).
150. Jessen, R.H. "Do Enzymatic Analyses of Serum Triglycerides Really Need Blanking for Free Glycerol?" *Clin. Chem.* 36(7). (1990).
151. Hofmann, W, and Guder, WA. A diagnostic program for quantitative analysis of proteinuria. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 27: 589-600. (1989).
152. Hubbuch, A. Results of a multicenter study of provisional reference ranges for albumin in urine of children and adults. *Publicación de Roche.* (1991).
153. Multicenter study of Tina-quant Albumin in urine and b-N-acetylglucosaminidasa (b-NAG) in urine. Workshop Munich, November 29-30, 1990. *Wien Klin Wschr*; 103 Supplement 189: 1-64. (1991).
154. Camacho, RJ. *Estadística con SPSS para Windows.* Versión 9. Editorial Alfaomega. México, Pág. 150. (2001).
155. González, C; Stern, M; Villalpando, E; Hazuda, H; Haffner, S, y Lisci, E. Prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en una población urbana de nivel económico bajo. *Rev. Inv. Clin.* 44:321- 328. (1992).
156. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care.* 23 (Suppl. 1): 832- 842. (2002).
157. Hillier, TA, and Pedula, K.L. Characteristics of an Adult Population with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. The relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care* (Vol. 24, Number 9): 1522- 1527. (2001).

158. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 23: 381- 389. (2000).
159. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 23 (Suppl. 1): 832- 842. (2000).
160. González, C; Stern, MP; Mitchell, BD; Valdez, RA; Haffner, SM, and Arredondo, PB. Clinical Characteristics of Type II Diabetic Subjects Consuming High Versus Low Carbohydrate Diets in Mexico City and San Antonio, Texas. *Diabetes Care*. 17 (5): 397- 404. (1994).
161. Stern, M; González, C; Braxton, DM; Villalpando E; Steven, MH, and Hazuda H. Genetic an Environmental Determinants of Type II Diabetes in Mexico City on San Antonio. *Diabetes*. 41: 484- 492. (1992).
162. Mokdad, AH; Serdula, MK; Dietz, WH; Browman, BA; Marks, JS, and Koplan, JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991- 1998. *JAMA* 282: 1519- 1522. (1999).
163. Mokdad, AH; Ford, ES; Browman, BA; Nelson, DE; Engelgau, MM; Vinicor, F, and Marks, JS. Diabetes trends in the U.S. 1990- 1998. *Diabetes Care*. 23:1278- 1283. (2000).
164. Mokdad, AH; Ford, ES; Browman, BA; Nelson, DE; Engelgau, MM; Vinicor, F, and Marks, JS. The continuing increase of diabetes in the U.S. (Letter). *Diabetes Care*. 24:412. (2001).
165. van Dam, RM; Boer, JM; Feskens, EJ, and Seidell, JC. Parental History of Diabetes Modifies the Association Between Abdominal Adiposity and Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 24(8): 1454- 1459. (2001).
166. Valdez, RA; González, C; Mitchell, BD; Haffner, SM, and Stern, MP. Differential Impact of Obesity in Related Populations. *Obesity Research* 3(2): 223- 332. (1995).
167. Haffner, SM, González, VC; Hasuda, HP; Valdez, RA, Mykkanen, L, and Stern, MP. Prevalence of Hypertension in Mexico City San Antonio, Texas. *Circulation* 90 (3): 1542- 154. (1994).
168. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Data Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*; 352: 837-853. (1998).
169. Tabaei, BP; Al- Kassab, A; Ilag, LL; Zawacki, CM; Herman, WH. Does Microalbuminuria Predict Diabetic Nephropathy? *Diabetes Care* 24(9): 1560- 1566. 2001.
170. Aguilar, SA; Vázquez, ChC; Gamboa, MR; García, SN; Ríos, GJJ; Holguín, R; Vela, S; Ruíz, AF, and Mayagoitia, S. Obesity, Diabetes, Hypertension and Tobacco Consumption in an Urban Adult Mexican Population. *Arch. Med. Res*. 32: 446- 453. (2001).

171. The Diabetes Control and Complications Trial Data Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 44: 968- 83. (1995).
172. González, C; Stern, MP; Arredondo, PB; Martínez, DS, and Haffner, SM. Undiagnosed Hipercolesterolemia. A Serious Health Challenge. The Mexico City Diabetes Study. *Arch. Med. Res.* 27 (1): 19- 23. (1996).
173. Haffner, SM; González, C; Valdez, RA; Mykkänen, L; Hazuda, HP; Mitchell, BD; Montemory, A, and Stern, MP. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia*. 36: 1002- 1006. (1993).
174. Tuomilehto, J; Lindström, J; Eriksson, JG; Valle, TT; Hämäläinen, H; Ilanne- Parikka, P; Keinänen- Kiukaanniemi, S; Laakso, M; Louheranta, A; Rastas, M; Salminen, V, and Uusitupa, M. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *The New Eng. J. Med.* 344 (18): 1343- 1349. (2001).
175. Eastman, RC; Javitt, JC; Herman, WH; and Dasbach, EJ. Prevention Strategies for Type 2 Diabetes Mellitus: A Health and Economic Perspective. *Of Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text.* 2a Ed. Cap. 75. (2000).

X. ANEXO 1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON EL PROGRAMA SPSS

Frecuencia por género de la cohorte

GENERO

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid MASCULINO	387	34,3	34,3	34,3
FEMENINO	741	65,7	65,7	100,0
Total	1128	100,0	100,0	

Frecuencia por IMC de la cohorte

IMCC

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <=25	116	10,3	11,5	11,5
25-30	408	36,2	40,3	51,7
>30	489	43,4	48,3	100,0
Total	1013	89,8	100,0	
Missing System	115	10,2		
Total	1128	100,0		

Tabla descriptiva de los parámetros antropométricos y presiones arteriales de la cohorte

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
EDAD	1128	25	75	51,02	10,43
ESTATURA (cm)	1019	136,0	183,0	155,760	9,211
PESO ACTUAL (kg)	1019	40,0	166,0	73,807	14,399
IMC	1019	18,51	53,52	30,4170	5,1261
PERIMETRO ABDOMINAL	1011	60,0	150,0	97,228	11,788
PERIMETRO DE CADERA	1011	71,0	176,0	106,355	11,679
ICC	1011	,63	1,64	,9169	7,643E-02
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	1009	80,0	200,0	120,639	15,070
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	1009	60,0	130,0	76,492	8,720
Valid N (listwise)	984				

Tabla descriptiva de los parámetros bioquímicos de la cohorte

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
GLUCOSA	1120	71	499	158,48	61,06
HBA1C	1096	3,0	21,7	8,148	2,494
TRIGLICE	1128	31	1429	219,76	162,26
COLESTER	1128	47	459	210,05	47,31
HDL	1128	10,0	175,0	42,311	15,938
LDL	1128	38	280	100,44	28,28
Valid N (listwise)	1088				

Frecuencia de hipertensión arterial sistólica en la cohorte

TAS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<140	952	84,4	94,4	94,4
	>=140	57	5,1	5,6	100,0
	Total	1009	89,5	100,0	
Missing	System	119	10,5		
Total		1128	100,0		

Frecuencia de hipertensión arterial diastólica en la cohorte

TAD

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<=90	895	79,3	88,7	88,7
	>90	114	10,1	11,3	100,0
	Total	1009	89,5	100,0	
Missing	System	119	10,5		
Total		1128	100,0		

Frecuencia de hipertrigliceridemia en la cohorte

HTG

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<400	1022	90,6	90,6	90,6
	>=400	106	9,4	9,4	100,0
	Total	1128	100,0	100,0	

Frecuencia de LDL alto en la cohorte

HLDL

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<130	982	87,1	87,1	87,1
	>=130	146	12,9	12,9	100,0
	Total	1128	100,0	100,0	

Frecuencia de HDL bajo en la cohorte

HHDL

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<35	369	32,7	32,7	32,7
	>=35	759	67,3	67,3	100,0
	Total	1128	100,0	100,0	

Frecuencia por grupos de edad de la cohorte

NEDAD

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <=46	392	34,8	34,8	34,8
46- 56	385	34,1	34,1	68,9
>56	351	31,1	31,1	100,0
Total	1128	100,0	100,0	

ANOVA entre Géneros de parámetros antropométricos y presiones arteriales

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
EDAD	Between Groups	106,986	1	106,986	,984	,321
	Within Groups	22390,4	1126	108,695		
	Total	22497,4	1127			
ESTATURA (cm)	Between Groups	704,163	1	41704,163	949,734	,000
	Within Groups	657,931	1017	43,911		
	Total	362,094	1018			
PESO ACTUAL (kg)	Between Groups	508,844	1	14508,844	75,069	,000
	Within Groups	96560,1	1017	193,274		
	Total	11068,9	1018			
IMC	Between Groups	848,236	1	848,236	33,306	,000
	Within Groups	901,140	1017	25,468		
	Total	749,376	1018			
PERIMETRO ABDOMINAL	Between Groups	386,181	1	386,181	2,784	,096
	Within Groups	39966,0	1009	138,718		
	Total	40352,2	1010			
PERIMETRO DE CADERA	Between Groups	067,113	1	10067,113	79,551	,000
	Within Groups	27688,4	1009	126,549		
	Total	37755,5	1010			
ICC	Between Groups	1,070	1	1,070	223,429	,000
	Within Groups	4,830	1009	4,787E-03		
	Total	5,900	1010			
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	Between Groups	27,585	1	27,585	,121	,728
	Within Groups	28895,1	1007	227,304		
	Total	28922,7	1008			
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	Between Groups	16,552	1	16,552	,218	,641
	Within Groups	625,627	1007	76,093		
	Total	642,178	1008			

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANOVA entre Géneros de parámetros bioquímicos

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
GLUCOSA	Between Groups	6153,623	1	6153,623	1,651	,199
	Within Groups	4166386	1118	3726,642		
	Total	4172540	1119			
HBA1C	Between Groups	26,517	1	26,517	4,275	,039
	Within Groups	6785,685	1094	6,203		
	Total	6812,201	1095			
TRIGLICE	Between Groups	309500,4	1	309500,449	11,869	,001
	Within Groups	29361824	1126	26076,220		
	Total	29671324	1127			
COLESTER	Between Groups	59466,645	1	59466,645	27,190	,000
	Within Groups	2462648	1126	2187,076		
	Total	2522115	1127			
HDL	Between Groups	6126,957	1	6126,957	24,627	,000
	Within Groups	280139,5	1126	248,792		
	Total	286266,5	1127			
LDL	Between Groups	9382,754	1	9382,754	11,842	,001
	Within Groups	892172,5	1126	792,338		
	Total	901555,3	1127			

ANOVA entre Géneros de parámetros bioquímicos de funcionamiento renal

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
CREATSUE	Between Groups	1,083	2	,541	12,778	,000
	Within Groups	47,659	1125	4,236E-02		
	Total	48,742	1127			
CREATORI	Between Groups	29869,244	2	14934,622	8,820	,000
	Within Groups	1820275	1075	1693,279		
	Total	1850144	1077			
DEPURA	Between Groups	66014,692	2	33007,346	28,838	,000
	Within Groups	1227006	1072	1144,596		
	Total	1293021	1074			
MICRORIN	Between Groups	5030,960	2	2515,480	,234	,792
	Within Groups	11543050	1073	10757,735		
	Total	11548081	1075			

Tabla descriptiva de los parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de la cohorte

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CREATSUE	1128	,4	2,4	,892	,208
CREATORI	1078	12,2	300,7	77,713	41,447
DEPURA	1075	11,30	237,68	77,4331	34,6977
Valid N (listwise)	1075				

Frecuencia de depuración de creatinina en la cohorte.

DEPN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	60-120	598	53,0	55,6	55,6
	<60	355	31,5	33,0	88,7
	>120	122	10,8	11,3	100,0
	Total	1075	95,3	100,0	
Missing	System	53	4,7		
Total		1128	100,0		

Frecuencia de microalbuminuria en la cohorte

MICRON

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<=35	1027	91,0	95,4	95,4
	35- 300	34	3,0	3,2	98,6
	>300	15	1,3	1,4	100,0
	Total	1076	95,4	100,0	
Missing	System	52	4,6		
Total		1128	100,0		

Frecuencia por IMC de la población femenina

IMCC

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<=25	68	9,2	10,0	10,0
	25-30	241	32,5	35,5	45,5
	>30	370	49,9	54,5	100,0
	Total	679	91,6	100,0	
Missing	System	62	8,4		
Total		741	100,0		

Tabla descriptiva de los parámetros antropométricos y presiones arteriales de la población femenina

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
EDAD	741	25	75	51,25	10,11
ESTATURA (cm)	681	136,0	177,0	151,253	6,447
PESO ACTUAL (kg)	681	40,0	144,0	71,148	13,432
IMC	681	18,51	53,52	31,0598	5,2422
PERIMETRO ABDOMINAL	673	60,0	146,0	96,790	12,309
PERIMETRO DE CADERA	673	72,0	176,0	108,591	12,131
ICC	673	,63	1,64	,8939	7,441E-02
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	675	80,0	200,0	120,756	15,519
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	675	60,0	130,0	76,401	8,571
Valid N (listwise)	655				

Tabla descriptiva de los parámetros bioquímicos de la población femenina

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
GLUCOSA	737	75	499	160,17	58,66
HBA1C	718	3,0	21,7	8,261	2,512
TRIGLICE	741	42	1429	207,79	148,54
COLESTER	741	105	459	215,29	47,67
HDL	741	10,6	175,0	43,995	15,497
LDL	741	45	280	102,52	28,60
Valid N (listwise)	714				

Frecuencia por grupos de edad de la población femenina

NEDAD

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <=46	246	33,2	33,2	33,2
46- 56	265	35,8	35,8	69,0
>56	230	31,0	31,0	100,0
Total	741	100,0	100,0	

Tabla descriptiva de los parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de la población femenina

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CREATSUE	741	,4	2,4	,820	,172
CREATORI	709	12,2	218,4	66,696	33,834
DEPURA	707	12,04	237,68	74,6428	33,7924
Valid N (listwise)	707				

Frecuencia por IMC de la población masculina

IMCC

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <=25	48	12,4	14,4	14,4
25-30	167	43,2	50,0	64,4
>30	119	30,7	35,6	100,0
Total	334	86,3	100,0	
Missing System	53	13,7		
Total	387	100,0		

Tabla descriptiva de los parámetros antropométricos y presiones arteriales de la población masculina

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
EDAD	387	25	75	50,60	11,01
ESTATURA (cm)	338	141,0	183,0	164,840	6,974
PESO ACTUAL (kg)	338	45,0	166,0	79,163	14,805
IMC	338	19,84	52,52	29,1219	4,6269
PERIMETRO ABDOMINAL	338	64,0	150,0	98,101	10,640
PERIMETRO DE CADERA	338	71,0	144,0	101,902	9,244
ICC	338	,75	1,18	,9628	5,738E-02
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	334	80,0	175,0	120,404	14,139
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	334	60,0	110,0	76,674	9,024
Valid N (listwise)	329				

Tabla descriptiva de los parámetros bioquímicos de la población masculina

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
GLUCOSA	383	71	488	155,23	65,40
HBA1C	378	3,3	17,7	7,934	2,449
TRIGLICE	387	31	1398	242,68	183,76
COLESTER	387	47	336	200,00	44,98
HDL	387	10,0	135,2	39,086	16,290
LDL	387	38	195	96,44	27,26
Valid N (listwise)	374				

Frecuencia por grupos de edad de la población masculina

NEDAD					
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid <=46	146	37,7	37,7	37,7	
46- 56	120	31,0	31,0	68,7	
>56	121	31,3	31,3	100,0	
Total	387	100,0	100,0		

Tabla descriptiva de los parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de la población masculina

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CREATSUE	387	,5	1,9	1,030	,202
CREATORI	369	19,8	300,7	98,880	46,282
DEPURA	368	11,30	191,57	82,7938	35,8144
Valid N (listwise)	368				

Comparaciones Múltiples entre IMC de parámetros bioquímicos de la población femenina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	I	J	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
GLUCOSA	<=25	25-30	-1,00	8,23	,992	-20,29	18,30
		>30	1,66	7,92	,976	-16,90	20,22
	25-30	<=25	1,00	8,23	,992	-18,30	20,29
		>30	2,66	4,91	,850	-8,84	14,16
	>30	<=25	-1,66	7,92	,976	-20,22	16,90
		25-30	-2,66	4,91	,850	-14,16	8,84
HBA1C	<=25	25-30	,115	,357	,944	-,721	,951
		>30	,257	,343	,734	-,546	1,060
	25-30	<=25	-,115	,357	,944	-,951	,721
		>30	,141	,212	,784	-,357	,639
	>30	<=25	-,257	,343	,734	-1,060	,546
		25-30	-,141	,212	,784	-,639	,357
TRIGLICE	<=25	25-30	-34,73	20,78	,216	-83,42	13,97
		>30	-32,78	19,96	,228	-79,57	14,01
	25-30	<=25	34,73	20,78	,216	-13,97	83,42
		>30	1,95	12,52	,987	-27,41	31,30
	>30	<=25	32,78	19,96	,228	-14,01	79,57
		25-30	-1,95	12,52	,987	-31,30	27,41
COLESTER	<=25	25-30	7,36	6,42	,485	-7,68	22,40
		>30	3,98	6,17	,795	-10,47	18,43
	25-30	<=25	-7,36	6,42	,485	-22,40	7,68
		>30	-3,38	3,87	,657	-12,45	5,69
	>30	<=25	-3,98	6,17	,795	-18,43	10,47
		25-30	3,38	3,87	,657	-5,69	12,45
HDL	<=25	25-30	2,186	2,188	,577	-2,943	7,315
		>30	2,225	2,103	,540	-2,703	7,153
	25-30	<=25	-2,186	2,188	,577	-7,315	2,943
		>30	3,866E-02	1,319	1,000	-3,053	3,130
	>30	<=25	-2,225	2,103	,540	-7,153	2,703
		25-30	3,866E-02	1,319	1,000	-3,130	3,053
LDL	<=25	25-30	3,55	3,86	,627	-5,48	12,59
		>30	2,60	3,70	,763	-6,09	11,28
	25-30	<=25	-3,55	3,86	,627	-12,59	5,48
		>30	-,96	2,32	,911	-6,40	4,49
	>30	<=25	-2,60	3,70	,763	-11,28	6,09
		25-30	,96	2,32	,911	-4,49	6,40

Comparaciones Múltiples entre IMC de parámetros bioquímicos de la población masculina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variat	(I) IMCC	(J) IMCC	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
GLUCOSA	<=25	25-30	15,91	10,09	,256	-7,75	39,57
		>30	11,23	10,53	,535	-13,45	35,91
	25-30	<=25	-15,91	10,09	,256	-39,57	7,75
		>30	-4,68	7,29	,797	-21,77	12,42
	>30	<=25	-11,23	10,53	,535	-35,91	13,45
		25-30	4,68	7,29	,797	-12,42	21,77
HBA1C	<=25	25-30	,608	,408	,295	-,347	1,563
		>30	,649	,425	,278	-,346	1,645
	25-30	<=25	-,608	,408	,295	-1,563	,347
		>30	4,131E-02	,298	,989	-,658	,741
	>30	<=25	-,649	,425	,278	-1,645	,346
		25-30	4,131E-02	,298	,989	-,741	,658
TRIGLICE	<=25	25-30	-69,36*	28,84	,043	-136,94	-1,78
		>30	-62,49	30,11	,095	-133,05	8,07
	25-30	<=25	69,36*	28,84	,043	1,78	136,94
		>30	6,87	21,12	,943	-42,63	56,38
	>30	<=25	62,49	30,11	,095	-8,07	133,05
		25-30	-6,87	21,12	,943	-56,38	42,63
COLESTER	<=25	25-30	-5,99	7,19	,683	-22,85	10,87
		>30	3,88	7,51	,863	-13,72	21,48
	25-30	<=25	5,99	7,19	,683	-10,87	22,85
		>30	9,87	5,27	,147	-2,48	22,22
	>30	<=25	-3,88	7,51	,863	-21,48	13,72
		25-30	-9,87	5,27	,147	-22,22	2,48
HDL	<=25	25-30	3,922	2,539	,270	-2,029	9,873
		>30	6,946*	2,651	,024	,733	13,160
	25-30	<=25	-3,922	2,539	,270	-9,873	2,029
		>30	3,024	1,860	,235	-1,335	7,383
	>30	<=25	-6,946*	2,651	,024	-13,160	-,733
		25-30	-3,024	1,860	,235	-7,383	1,335
LDL	<=25	25-30	2,39	4,33	,846	-7,77	12,54
		>30	4,41	4,52	,593	-6,19	15,01
	25-30	<=25	-2,39	4,33	,846	-12,54	7,77
		>30	2,02	3,17	,800	-5,42	9,46
	>30	<=25	-4,41	4,52	,593	-15,01	6,19
		25-30	-2,02	3,17	,800	-9,46	5,42

*.The mean difference is significant at the .05 level.

Comparaciones Múltiples entre Grupos de Edad de parámetros bioquímicos de la población femenina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) NEDA	(J) NEDA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
GLUCOSA	<=46	46- 56	16,58*	5,14	,004	4,54	28,62
		>56	24,65*	5,32	,000	12,17	37,12
	46- 56	<=46	-16,58*	5,14	,004	-28,62	-4,54
		>56	8,07	5,22	,270	-4,17	20,32
	>56	<=46	-24,65*	5,32	,000	-37,12	-12,17
		46- 56	-8,07	5,22	,270	-20,32	4,17
HBA1C	<=46	46- 56	,289	,226	,406	-,240	,818
		>56	,491	,234	,090	-5,733E-02	1,039
	46- 56	<=46	-,289	,226	,406	-,818	,240
		>56	,202	,229	,652	-,335	,739
	>56	<=46	-,491	,234	,090	-1,039	5,733E-02
		46- 56	-,202	,229	,652	-,739	,335
TRIGLICE	<=46	46- 56	14,22	13,10	,523	-16,49	44,94
		>56	36,32*	13,58	,020	4,51	68,14
	46- 56	<=46	-14,22	13,10	,523	-44,94	16,49
		>56	22,10	13,34	,222	-9,16	53,37
	>56	<=46	-36,32*	13,58	,020	-68,14	-4,51
		46- 56	-22,10	13,34	,222	-53,37	9,16
COLESTER	<=46	46- 56	-13,39*	4,20	,004	-23,23	-3,55
		>56	-8,79	4,35	,107	-18,98	1,40
	46- 56	<=46	13,39*	4,20	,004	3,55	23,23
		>56	4,60	4,27	,529	-5,42	14,61
	>56	<=46	8,79	4,35	,107	-1,40	18,98
		46- 56	-4,60	4,27	,529	-14,61	5,42
HDL	<=46	46- 56	,545E-02	1,374	,998	-3,295	3,144
		>56	-,303	1,423	,975	-3,639	3,033
	46- 56	<=46	,545E-02	1,374	,998	-3,144	3,295
		>56	-,228	1,398	,986	-3,505	3,050
	>56	<=46	,303	1,423	,975	-3,033	3,639
		46- 56	,228	1,398	,986	-3,050	3,505
LDL	<=46	46- 56	-4,02	2,53	,250	-9,95	1,91
		>56	-1,23	2,62	,886	-7,38	4,91
	46- 56	<=46	4,02	2,53	,250	-1,91	9,95
		>56	2,79	2,58	,525	-3,25	8,83
	>56	<=46	1,23	2,62	,886	-4,91	7,38
		46- 56	-2,79	2,58	,525	-8,83	3,25

*.The mean difference is significant at the .05 level.

Comparaciones Múltiples entre Grupos de Edad de parámetros bioquímicos de población masculina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) NEDA	(J) NEDA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
GLUCOSA	<=46	46- 56	27,37*	7,93	,002	8,79	45,94
		>56	30,86*	7,93	,000	12,28	49,43
	46- 56	<=46	-27,37*	7,93	,002	-45,94	-8,79
		>56	3,49	8,26	,906	-15,88	22,86
	>56	<=46	-30,86*	7,93	,000	-49,43	-12,28
		46- 56	-3,49	8,26	,906	-22,86	15,88
HBA1C	<=46	46- 56	1,125*	,298	,000	,427	1,823
		>56	1,206*	,297	,000	,510	1,903
	46- 56	<=46	-1,125*	,298	,000	-1,823	-,427
		>56	8,091E-02	,312	,964	-,650	,811
	>56	<=46	-1,206*	,297	,000	-1,903	-,510
		46- 56	8,091E-02	,312	,964	-,811	,650
TRIGLICE	<=46	46- 56	41,02	22,52	,163	-11,77	93,81
		>56	51,88	22,47	,055	-,79	104,55
	46- 56	<=46	-41,02	22,52	,163	-93,81	11,77
		>56	10,86	23,55	,889	-44,33	66,06
	>56	<=46	-51,88	22,47	,055	-104,55	-,79
		46- 56	-10,86	23,55	,889	-66,06	44,33
COLESTER	<=46	46- 56	2,74	5,54	,874	-10,25	15,73
		>56	7,84	5,53	,332	-5,12	20,80
	46- 56	<=46	-2,74	5,54	,874	-15,73	10,25
		>56	5,10	5,79	,653	-8,49	18,68
	>56	<=46	-7,84	5,53	,332	-20,80	5,12
		46- 56	-5,10	5,79	,653	-18,68	8,49
HDL	<=46	46- 56	1,204	2,009	,820	-3,504	5,911
		>56	-1,363	2,004	,775	-6,060	3,334
	46- 56	<=46	-1,204	2,009	,820	-5,911	3,504
		>56	-2,567	2,100	,440	-7,489	2,355
	>56	<=46	1,363	2,004	,775	-3,334	6,060
		46- 56	2,567	2,100	,440	-2,355	7,489
LDL	<=46	46- 56	1,68	3,36	,872	-6,21	9,56
		>56	3,05	3,36	,635	-4,82	10,92
	46- 56	<=46	-1,68	3,36	,872	-9,56	6,21
		>56	1,37	3,52	,919	-6,87	9,62
	>56	<=46	-3,05	3,36	,635	-10,92	4,82
		46- 56	-1,37	3,52	,919	-9,62	6,87

*.The mean difference is significant at the .05 level.

Comparaciones Múltiples entre IMC de parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de la población femenina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) IMC	(J) IMC	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
DEPURA	<=25	25-30	-1,0984	52,7648	1,000	-124,7632	122,5664
		>30	-33,2685	50,7582	,789	-152,2306	85,6936
	25-30	<=25	1,0984	52,7648	1,000	-122,5664	124,7632
		>30	-32,1701	31,7949	,569	-106,6879	42,3476
	>30	<=25	33,2685	50,7582	,789	-85,6936	152,2306
		25-30	32,1701	31,7949	,569	-42,3476	106,6879
MICRORIN	<=25	25-30	-8,1597	11,9478	,773	-36,1618	19,8425
		>30	-8,1061	11,4643	,759	-34,9750	18,7629
	25-30	<=25	8,1597	11,9478	,773	-19,8425	36,1618
		>30	5,363E-02	7,1743	1,000	-16,7608	16,8681
	>30	<=25	8,1061	11,4643	,759	-18,7629	34,9750
		25-30	3633E-02	7,1743	1,000	-16,8681	16,7608

Comparaciones Múltiples entre IMC de parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de la población masculina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) IMC	(J) IMC	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
DEPURA	<=25	25-30	-4,4951	5,8476	,722	-18,2001	9,2099
		>30	-14,7464*	6,0891	,041	-29,0175	-,4753
	25-30	<=25	4,4951	5,8476	,722	-9,2099	18,2001
		>30	-10,2513*	4,2783	,044	-20,2784	-,2242
	>30	<=25	14,7464*	6,0891	,041	,4753	29,0175
		25-30	10,2513*	4,2783	,044	,2242	20,2784
MICRORIN	<=25	25-30	-9,2077	16,0887	,835	-46,9148	28,4993
		>30	4,9945	16,7444	,952	-34,2494	44,2385
	25-30	<=25	9,2077	16,0887	,835	-28,4993	46,9148
		>30	14,2023	11,7344	,447	-13,2996	41,7041
	>30	<=25	-4,9945	16,7444	,952	-44,2385	34,2494
		25-30	-14,2023	11,7344	,447	-41,7041	13,2996

*.The mean difference is significant at the .05 level.

Comparaciones Múltiples entre Grupos de Edad de parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de población femenina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Vari (I) NEDA (J) NEDA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
				lower Bound	Upper Bound	
DEPURA	<=46 46- 56	10,9080	32,7925	,941	-65,9479	87,7639
	>56	-26,0479	33,8289	,721	-105,3328	53,2369
	46- 56 <=46	-10,9080	32,7925	,941	-87,7639	65,9479
	>56	-36,9559	33,0986	,504	-114,5291	40,6173
	>56 <=46	26,0479	33,8289	,721	-53,2369	105,3328
	46- 56	36,9559	33,0986	,504	-40,6173	114,5291
MICRORIN	<=46 46- 56	9,5969	9,8527	,593	-13,4949	32,6887
	>56	3,9379	10,1461	,920	-19,8415	27,7174
	46- 56 <=46	-9,5969	9,8527	,593	-32,6887	13,4949
	>56	-5,6590	9,9666	,837	-29,0177	17,6998
	>56 <=46	-3,9379	10,1461	,920	-27,7174	19,8415
	46- 56	5,6590	9,9666	,837	-17,6998	29,0177

Comparaciones Múltiples entre Grupos de Edad de parámetros bioquímicos de funcionamiento renal de población masculina

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Var (I) NEDA (J) NEDA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	5% Confidence Interval		
				lower Bound	Upper Bound	
DEPURA	<=46 46- 56	9,7627	4,3842	,067	-,5124	20,0379
	>56	23,7907*	4,3646	,000	13,5614	34,0199
	46- 56 <=46	-9,7627	4,3842	,067	-20,0379	,5124
	>56	14,0280*	4,4953	,005	3,4924	24,5635
	>56 <=46	-23,7907*	4,3646	,000	-34,0199	-13,5614
	46- 56	-14,0280*	4,4953	,005	-24,5635	-3,4924
MICRORIN	<=46 46- 56	-8,2883	11,9199	,766	-36,2248	19,6483
	>56	-11,4311	11,8918	,601	-39,3019	16,4398
	46- 56 <=46	8,2883	11,9199	,766	-19,6483	36,2248
	>56	-3,1428	12,4230	,965	-32,2587	25,9731
	>56 <=46	11,4311	11,8918	,601	-16,4398	39,3019
	46- 56	3,1428	12,4230	,965	-25,9731	32,2587

*.The mean difference is significant at the .05 level.