

11213

30



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

**BUSQUEDA DE LA GLUCEMIA DE AYUNO QUE
JUSTIFICA LA REALIZACION DE UNA CURVA
DE
TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL**

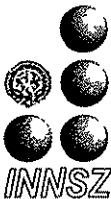
T E S I S

Que para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

Presenta

Ma. Ludivina Robles Osorio

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



México, D F

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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
TESIS PARA OBTENER

EL DIPLOMA DE
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Presenta

Ma. Ludivina Robles Osorio

Tutor: Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Cotutor: Dr. Juan A. Rull Rodrigo

Jefe del Departamento: Dr. Francisco Gómez Pérez

Jefe de Enseñanza: Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**BUSQUEDA DE LA GLUCEMIA DE AYUNO
QUE JUSTIFICA LA REALIZACIÓN DE UNA
CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA
ORAL**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

1.- ANTECEDENTES.....	1
2.- JUSTIFICACIÓN.....	8
3.- OBJETIVOS.....	9
5.- HIPÓTESIS.....	10
6.- MATERIAL Y METODOS	11
7.- RESULTADOS.....	13
8.-DISCUSIÓN.....	27
9.-CONCLUSIONES.....	32
10.- REFERENCIAS.....	33

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

La incidencia de Intolerancia a la Glucosa (IG) y la Diabetes Mellitus (DM) se ha ido incrementando progresivamente en todo el mundo, por lo que es un problema de salud pública en la mayoría de los países. El número de casos que teniendo el diagnóstico de IG evolucionan a DM sin intervención alguna es en promedio de 5% al año, sin embargo en estudios recientes como el DPP (Diabetes Prevention Program) se ha demostrado que la intervención en pacientes con diagnóstico oportuno de IG mediante cambios en el estilo de vida, disminuye la incidencia de DM en 58% (IC 48-66) y con metformina disminuye un 31% (IC 17-43), durante un periodo de seguimiento de 3 años (1). El estudio STOP-NIDDM por otro lado utilizó acarbose, así como cambios en el estilo de vida en pacientes con IG y disminuyó la incidencia a DM en un 32.4% durante un seguimiento promedio de 3.3 años (2), de ahí la importancia del diagnóstico temprano de IG, el cual es más eficiente como se mencionará adelante cuando se realiza una CTGO.

La Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral (CTGO) es actualmente una herramienta diagnóstica importante para evaluación en los individuos con riesgo y sospecha de intolerancia a la glucosa (IG) o Diabetes Mellitus (DM). Se ha suscitado mucha controversia a partir del reporte del Comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997 (3), con relación a los niveles de glucemia en ayuno a partir de los cuales se establece el diagnóstico de Diabetes Mellitus (glucemia en ayuno de 126mg/dl o mayor) punto después del cual se eleva

la frecuencia de complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatía (4) y permite diagnosticar 2 veces más diabéticos que el criterio previo de 140mg/dl o más de glucemia en ayuno (5). La glucosa anormal de ayuno (GAA) definida como glucemia en ayuno igual o mayor a 110mg/dl pero menor de 126mg/dl, fue establecida porque muy cerca de este nivel se pierde la primera fase de secreción de insulina en respuesta a la administración de glucosa intravenosa y es asociado con un incremento progresivo de complicaciones micro y macrovasculares, sin embargo el grupo de pacientes con este diagnóstico no se corresponde con el grupo diagnóstico de Intolerancia a la glucosa. En cuanto a los criterios diagnósticos de la OMS con CTGO: es diagnóstico de IG si la glucemia a las 2 hrs después de haber administrado una carga de glucosa de 75gr VO es igual o mayor a 140mg/dl pero menor a 200mg/dl y es diagnóstico de DM si la glucemia a las 2 hrs es igual o mayor de 200mg/dl.

El Comité de expertos de la ADA no recomienda el uso rutinario de la CTGO para el diagnóstico en los casos sospechosos por ser pacientes con riesgo o por sus manifestaciones clínicas debido a que es más costoso, consume más tiempo y hay más variabilidad de una prueba a otra con relación a la glucemia en ayuno. Sin embargo los estudios de prevalencia de DM e IG tomando en cuenta los criterios diagnósticos del Grupo Nacional de Diabetes de 1979 (6) y de la OMS de 1999 en los cuales se incluye la realización de la CTGO se encuentra un porcentaje mayor de casos con dichos diagnósticos, por ejemplo la IG en un 50% más utilizando la CTGO, es decir de 10.1% diagnosticados como GAA contra 15.6% con IG a través de la curva (7). También en el NHANES III (Third National Health

and Nutrition Examination Survey) llevado a cabo de 1988 a 1994 en Estados Unidos (8), cuando se compara la prevalencia de GAA de acuerdo a la ADA contra IG de acuerdo a la OMS con CTGO encontraron que en el grupo de edad de 40-49 años con los primeros criterios la prevalencia fue de 7.1% para todas las razas y ambos sexos, mientras que con CTGO y con los criterios de la OMS fue de 11.9%; en el grupo de 50-59 años la prevalencia fue de 8% Vs 14.3% respectivamente, de 60-74 años 14 Vs 20.7%, es decir en promedio de los 3 grupos de edad se diagnosticaron 61.07% menos casos con los criterios de la ADA comparado con los de la OMS por medio de la CTGO, esta diferencia es debida a que un número considerable de individuos con IG tienen glucemia en ayuno menor a 110mg/dl. Por otro lado en nuestro Instituto se hizo un estudio para verificar la concordancia entre el diagnóstico de DM e GAA por criterios de la ADA contra los de la OMS (9) en un grupo de pacientes con alto riesgo, se encontró que el 69% de los diabéticos diagnosticados con CTGO mediante los criterios de la OMS no fueron diagnosticados por los criterios de la ADA (33% se diagnosticaron como GAA y el 36% como normales). El 82% de los diagnosticados como intolerancia a la glucosa con criterios de la OMS fueron considerados como normales de acuerdo con la ADA. Del grupo con diagnóstico de GAA por la ADA 39% de ellos tenían criterios de DM por la OMS y 23% fueron normales. Y en el estudio de DECODE el 50% de los diagnosticados como GAA de acuerdo a los criterios de la ADA tenían DM por criterios de la OMS utilizando CTGO (5).

En el mismo reporte del Comité de Expertos (3), la ADA refiere que la IG es un factor de riesgo para el desarrollo de DM o enfermedades cardiovasculares, este

último relacionado con el síndrome metabólico que cursa con resistencia a la insulina, hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y niveles elevados del inhibidor-1 del activador del plasminógeno. La resistencia a la insulina es una parte esencial en el desarrollo de IG y está relacionada directamente con la obesidad (10,11). El síndrome metabólico ha sido establecido como un factor de riesgo cardiovascular (12) ya que se incrementan los eventos cardiovasculares 2 veces, por lo tanto es de suma importancia de la detección temprana para dar manejo a estos pacientes e incidir en los factores de riesgo y ya que la mayoría de los casos tienen una glucemia en ayuno menor a 110mg/dl se torna importante la realización de la CTGO. En el estudio DECODE (5) encontraron que en el grupo de pacientes diagnosticados con diabetes sólo por el criterio de la CTGO y sin diagnóstico en cuanto a glucemia en ayuno tenían un riesgo de mortalidad intermedio comparado con los pacientes no diabéticos ni por glucemia en ayuno ni por CTGO, siendo este en el grupo total de 1.6 (1.1-2.3), el más alto fue para el sexo femenino en el rango de edad de 60-69 que fue de 2.5 (1.0-6.1), lo que nos indica una vez más la importancia del diagnóstico temprano mediante la CTGO.

Se ha estudiado en pocas ocasiones el nivel de la glucemia en ayuno con mejor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y por tanto el valor a partir del cual es ideal indicar una CTGO en pacientes con riesgo elevado para IG o DM, así el estudio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) (13) incluyó 18918 hombres y 10190 mujeres y se analizaron las características de la CTGO mediante curvas ROC: no hubo diferencias en la curva entre ambos sexos, pero los puntos de corte óptimos en

los que se diagnosticó DM fueron para hombres 115.2 mg/dl y para mujeres 104.4mg/dl, siendo ambas cifras menores a las recomendadas por la ADA para el diagnóstico con glucemia en ayuno de diabetes; no hubo cambios al dividir el grupo de menor a mayor edad, solo para los obesos con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 Kg/m² en que el mejor punto de corte fue 119mg/dl ver tabla A; de acuerdo a este estudio si se realizara una CTGO a las personas que tengan una glucemia en ayuno de mas de 99mg/dl y menos de 126mg/dl permitiría detectar al 93% de los diabéticos y al 69% de los que tienen IG. El estudio VIP (Västerbotten Intervention Program) evaluaron en una corte, la sensibilidad y especificidad, así como valores predictivos de la curva (14) y encontraron que el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad en cuanto a la glucemia basal fue cercano a 99mg/dl que al tomar en cuenta el IMC se encontró mejor predicción entre 26 y 28Kg/m² y para el diagnóstico de IG, la sensibilidad fue de 50% y especificidad de 92%; por otro lado para DM la sensibilidad fue de 38% y especificidad de 99.6%, también en cuanto a la predicción del diagnóstico definitivo IG o DM por CTGO a través de los factores de riesgo del individuo antes de realizar una CTGO se encontró que el cuartil más alto de IMC es decir mayor a 27kg/m², tiene el mismo valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN) que el cuartil más alto de la glucemia en ayuno (>100mg/dl) y a las 2 hrs de la CTGO (>135mg/dl), con lo que encontraron un VPP de 5.2, 5.4 y 5.7% y el VPN de 99.2, 99.4 y 99.6% respectivamente.

Las principales ventajas y desventajas del diagnóstico de las anomalías en el metabolismo de glucosa son a) Que no existe un patrón de oro ideal para

establecer el mejor método de diagnóstico, por lo que los niveles de glucemia en ayuno para diagnóstico tanto de glucemia anormal de ayuno como para diabetes siguen siendo controversiales; b) Existe una clara diferencia entre el grupo de pacientes diagnosticados con glucemia en ayuno y los diagnosticados con CTGO tanto con relación a las alteraciones fisiopatológicas, como las complicaciones; c) El coeficiente de variación intraindividual de la curva el del 16.7% para la glucemia a las 2 hrs y de 6.4% para la de ayuno; d) Los criterios tanto de ayuno como de la curva no tienen un valor predictivo similar, ni buena correlación entre sí; e) Al aplicar los criterios nuevos en el estudio NHANES II casi la mitad de los casos diagnosticados con CTGO dejan de ser diagnosticados con glucemia en ayuno, tan solo en EEUU se dejaron de diagnosticar 2.1 millones de casos y con relación a los con IG por curva, son diagnosticados solo en un 25% con glucosa anormal de ayuno; f) Los casos diagnosticados con CTGO por criterios de la OMS, no diagnosticados con los criterios de la ADA tienen mayores concentraciones de glucosa, insulina, HbA1c y triglicéridos, así como TA mayor y HDL menor y por otro lado los casos diagnosticados con los criterios de la ADA y no diagnosticados por la CTGO de acuerdo a la OMS ocurre lo mismo. En el grupo en que se encuentran ambos criterios es el que tiene mayores anormalidades en los parámetros mencionados (15).

El objetivo de este estudio fue encontrar los puntos de corte de glucemia en ayuno ideales para indicar una CTGO con el fin de llegar al diagnóstico de IG o DM en la población de pacientes de alto riesgo a los que se les solicita una CTGO en el INCMNSZ, así como determinar cuales son los mejores factores de riesgo predictores.

	Número	Glucosa en ayuno. Punto de corte mg/dl	Sensibilidad %	Especificidad %
Sexo				
Masculino	14921	115.2	67.8	92.5
Femenino	6857	104.4	75.7	86.6
Ambos	21778	111.6	69.6	90
IMC (kg/m ²)				
<25	9334	104.4	56.3	86.1
25-29	9507	113.4	72.8	90.5
>30	2808	118.8	75.4	91.1

Tabla A. Tomado del estudio DECODE (13), se seleccionaron los puntos de corte a partir de curvas ROC.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JUSTIFICACION

La prevalencia total de DM y glucosa anormal de ayuno de acuerdo a los criterios actuales de la ADA en nuestro país conforme a la Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas es de 8.9% y 5.2% respectivamente (16), con una mayor frecuencia tanto de DM como de GAA a mayor edad, así en el grupo entre 20-29 años, las prevalencias fueron 1.4% y 2.4% respectivamente, entre 30 y 39 años 4.9% y 4.8%, 40 a 49 años 13.2% y 6.6%, 50 a 59 años 24.7% y 11.9% y finalmente entre 60 y 69 años 32.6 y 8.8%, con lo que nos podemos dar cuenta es un problema importante y creciente de Salud Pública en México, por lo que la detección temprana a través de la CTGO, nos ayudaría a tratar oportunamente con el fin de disminuir el riesgo cardiovascular, la progresión de IG a DM y en los diabéticos a disminuir la aparición y/o progresión de complicaciones crónicas.

OBJETIVOS

GENERAL: Determinar el punto de corte ideal de glucemia en ayuno para indicar una CTGO y los factores predictores de riesgo para intolerancia a la glucosa y diabetes en una población con alto riesgo.

ESPECIFICOS:

-Analizar el punto de corte con mejor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la glucemia en ayuno de acuerdo al diagnóstico de la CTGO conforme a los criterios de la OMS y la ADA.

-Determinar cuales son los factores de riesgo que se asocian al diagnóstico por CTGO de Intolerancia a la glucosa o Diabetes en nuestra población.

HIPOTESIS

El punto de corte de la glucemia en ayuno ideal para indicar una CTGO en pacientes con alto riesgo para IG y DM, será menor a 110mg/dl a partir del cual se justificará indicar una CTGO.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrolectivo, transversal, comparativo y de prueba diagnóstica. Se obtuvieron los datos del expediente de los pacientes que se les solicitó una CTGO en el periodo comprendido entre junio de 1999 a diciembre del 2000 las que fueron realizadas de manera consecutiva, se excluyeron los casos en los que la glucemia basal fue de 126mg/dl o mayor, así como los casos que estaban recibiendo algún hipoglucemiante oral al momento de la curva o se encontraban en un proceso de estrés como una enfermedad aguda. Las variables que se obtuvieron incluyen: la razón por la que se indicó la CTGO, edad, sexo, antecedentes familiares de diabetes, peso, talla, IMC, diagnóstico de hipertensión arterial, así como las características bioquímicas que nos hablan del estado metabólico del individuo como lo son el perfil de lípidos, ácido úrico, glucemia basal y las glucemias durante la CTGO, en los casos en que además se midieron los niveles de insulina durante la curva, también se captaron.

La CTGO se realizó en ayuno y después de un periodo de ayuno de 9 a 12 hrs, se les administró una carga de glucosa vía oral de 75gr y se tomaron muestras sanguíneas basal, ½, 1, 1 ½, 2, 3 4 y 5 hrs.

Análisis estadístico: Las variables continuas se reportan en promedio \pm DE e intervalo de confianza al 95% y las dicotómicas en porcentajes. Se hicieron 3 grupos de acuerdo al diagnóstico por CTGO siguiendo los criterios de la OMS y la ADA con relación a la glucosa de las dos horas: El grupo 1 es el de diagnóstico de

diabetes mellitus (DM) con glucemia a las 2 horas de 200mg/dl o más; el grupo 2 es el de Intolerancia a la glucosa (IG), con glucosa entre 140 y 199mg/dl y el grupo 3 es el de curva normal (NL), con glucemia a las 2 hrs menor de 140mg/dl. Se compararon los 3 grupos mediante ANOVA y prueba de Chi cuadrada, el valor crítico de p fue de <0.05 ; en los casos de variables dicotómicas con asociación significativa se calculó la razón de momios para el riesgo de presentar el evento. Se realizó también un modelo de regresión logística por el método “backward” para identificar las variables que pueden predecir el desarrollo de DM e IG. Para establecer el mejor punto de corte de la glucemia en ayuno en el diagnóstico tanto de IG y DM se hicieron curvas ROC, también se determinó la sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo y negativo.

Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10.0.

Implicaciones éticas: Debido a las características del estudio no existen.

RESULTADOS

Se capturaron 1245 pacientes que se les hizo una CTGO, de estos 872 (70%) fueron mujeres y 373 (30%) hombres. La prevalencia de los diagnósticos de acuerdo a los criterios de la ADA y la OMS en la curva se encontró de la siguiente forma: curva normal en 784 (63%), Intolerancia a la glucosa en 317 (25.5%) y Diabetes en 144 (11.6%).

En cuanto a los factores de riesgo estudiados (ver tabla 1), se encontró diferencia entre los grupos en los siguientes aspectos: para el diagnóstico de diabetes el haber indicado la CTGO debido a niveles de glucemia en ayuno dentro de los rangos normales altos (definida esta como glucemia en ayuno mayor de 95mg/dl y menor a 126mg/dl) el promedio fue de 101mg/dl \pm 10.97, con una razón de momios de 3.04 IC al 95% (2.13-4.36), en el grupo con diagnóstico de IG el promedio fue de 93.11 \pm 11.56, la razón de momios fue de 1.62 IC al 95% (1.22-2.16); otro hallazgo con diferencias importantes entre los grupos es la frecuencia más elevada de hipertensión arterial en el grupo de DM, seguida del grupo de IG, en el primero se encontró en un 50%, con una razón de momios de 2.21 (1.56-3.14) y en el segundo grupo una frecuencia de 45.7%, con razón de momios 1.98 (1.52-2.57), en cambio en el grupo con CTGO no diagnóstica existía hipertensión en un 26% de los casos. Hubo diferencias entre los 3 grupos en cuanto a la edad, fue mayor en el grupo de diagnóstico de DM y el índice de masa corporal fue mayor en el grupo de IG.

En relación con las variables bioquímicas se encontró una diferencia significativa por ANOVA relacionada a los niveles de triglicéridos, colesterol total y ácido úrico (ver tabla 2). Al evaluar la CTGO se encontró diferencia significativa en los niveles de glucosa de los tres grupos en todos los puntos de la curva excepto a las cinco horas, siendo mayor como se esperaba para el grupo de DM, seguido por IG. Los niveles de insulina en el tiempo cero son más elevados en el grupo de IG, con una diferencia significativa, también fueron diferentes a la hora y media, dos y tres horas. (ver tablas 3 y 4)

En el modelo de Regresión Logística cuya variable dependiente fue diagnóstico de DM por CTGO se encontraron como variables predictoras (independientes): haber indicado una CTGO cuando se encontraba glucemia en ayuno dentro de los límites superiores a lo normal (en promedio 101mg/dl), edad mayor a 50 años, CT mayor o igual a 200mg/dl y obesidad (IMC mayor o igual a 30); los pacientes que reunían todas estas características con el diagnóstico de DM tienen un riesgo calculado por razón de momios de 18.67 (IC 10.21 a 33.75). Cuando la variable dependiente fue el diagnóstico de IG por CTGO, las variables predictoras (independientes) fueron: edad mayor o igual a 40 años, TG mayor o igual a 180mg/dl, CT mayor o igual a 200mg/dl y obesidad, el grupo con estas características y el diagnóstico de IG tienen un riesgo por razón de momios de 1.93 (IC 1.21 a 3.10).

Las curvas ROC realizadas con el fin de evaluar el mejor punto de corte en la glucemia en ayuno para el diagnóstico por curva de IG o DM se muestran en las

figuras 1, 2 y 3; para el diagnóstico de IG fue 94.5mg/dl se encontró una sensibilidad de 68.8% y especificidad de 59%; el mejor punto de corte para diagnóstico en la CTGO de DM es 96.5 mg/dl con una sensibilidad de 77.1% y especificidad de 63.3%. El valor predictivo positivo para diagnóstico de DM teniendo una glucemia en ayuno de 96.5mg/dl o mayor fue de 21.55% y el valor predictivo negativo de 95.48%, con una razón de momios de 5.8 (IC al 95% de 3.86-8.72). El valor predictivo positivo para diagnóstico de intolerancia a la glucosa teniendo una glucemia en ayuno de 94.5mg/dl o mayor es de 36.27% y el valor predictivo negativo de 74.52%, con una razón de momios de 3.12 (IC al 95% de 2.39-4.10).

Al analizar la glucemia en ayuno para definir el mejor punto de corte para diagnóstico de ambos (DM y/o IG) se encontró en 94.5mg/dl con sensibilidad de 72% y especificidad de 66%, un valor de $p < 0.000$ en la prueba de chi cuadrada, VPP 55.07% y VPN 80.12 y un riesgo expresado en razón de momios de 4.94 (IC 3.84 a 6.36).

Al analizar la glucemia en ayuno con ROC en relación al grupo con diagnóstico de IG y/o DM que no tenían factores de riesgo predictores de DM y/o IG en el modelo de Regresión logística, se encontró como punto de corte 98.5mg/dl, con sensibilidad 67%, especificidad 65%, con una prueba de chi cuadrada $p < 0.002$, en la que se incluyeron a los que tenían glucemia ≥ 98.5 mg/dl sin factores de riesgo predictores de DM o IG en el modelo de regresión logística, se encontró un VPP del 100%, VPN 63%, con una sensibilidad de 1.3% y especificidad de 100%.

Se procedió a realizar enseguida curvas ROC en búsqueda del mejor punto de corte para indicar la realización de una CTGO en los pacientes que tenían las características de las variables que resultaron predictoras en el modelo de Regresión Logística tanto para DM como para IG, en el primer caso el mejor punto de corte en pacientes con obesidad, edad mayor o igual a 50 años y CT mayor o igual a 200mg/dl, fue de 96.5 mg/dl, con sensibilidad de 73% y especificidad de 60% (ver Figura 4), el valor predictivo positivo fue de 24.61 y valor predictivo negativo de 98.73. En el caso de IG el grupo de pacientes que tenían edad mayor o igual a 40 años, CT mayor o igual a 200mg/dl, TG mayor o igual a 180mg/dl y obesidad, el mejor punto de corte fue 96.5mg/dl con 61.3% de sensibilidad y 60% de especificidad, VPP de 100% y VPN de 76.39%.

Se buscó el mejor punto de corte para diagnóstico de DM e IG de acuerdo al sexo, IMC e HTA, siendo la curva de los pacientes con diagnóstico de DM e HTA, la que tenía mejor desempeño, con un área bajo la curva de .812 (ver Tabla 5).

Cuando se tomó como punto de corte de la glucemia en ayuno 100mg/dl se encontró una sensibilidad de 55.34%, especificidad de 80.92%, valor predictivo positivo de 62.87% y valor predictivo negativo de 75.62%, con una $p < 0.000$ en la prueba de chi cuadrada y una razón de momios de 5.25, (IC 4.07-6.78). Al tomar como punto de corte de la glucemia en ayuno 110mg/dl se encontró una sensibilidad de 27.89%, especificidad de 96.44%, valor predictivo positivo de

82.05% y valor predictivo negativo de 69.61%, con una significancia de Chi cuadrada de $<.000$ y Razón de momios de 10.47 (IC 6.82-16.07).

Tabla 1: Factores de riesgo conocidos para diabetes y la frecuencia de HTA entre los diferentes grupos de diagnóstico.

<i>Variable</i>	<i>Diabetes Mellitus</i>	<i>Intolerancia a la glucosa</i>	<i>No diagnóstico</i>	<i>Valor de p (chi cuadrada)</i>
DM en familiares de 1er grado	67 (46.9%)	139 (44.4%)	316 (40.4%)	0.232
DM en familiares de 2do grado	38 (26.6%)	106 (33.9%)	304 (38.9%)	0.012
Sexo femenino	104 (72.2%)	223 (70.3%)	545 (69.5%)	0.801
Indicación de CTGO por glucemia	65 (45.1%)	98 (30.9%)	136 (17.3%)	0.000
Indicación de CTGO por obesidad	80 (55.6%)	204 (64.4%)	467 (59.6%)	0.15
Indicación de CTGO por antecedentes Fam.	9 (6.3%)	22 (6.9%)	53 (6.8%)	0.96
Indicación de CTGO por síntomas de DM	7 (4.9%)	9 (2.8%)	21 (2.7%)	0.227
Indicación de CTGO por hipoglucemia	0	11 (3.5%)	90 (11.5%)	0.000
Indicación de CTGO por antec de DM gestacional	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0.42
HTA	73 (50.7%)	145 (45.7%)	204 (26%)	0.006


 TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2: Comparación de edad, perfil de lípidos, ácido úrico e IMC en los 3 grupos de diagnóstico por CTGO. El grupo 1 representa los casos con diagnóstico de DM; grupo 2 IG y grupo 3 curva normal de acuerdo a los criterios de la OMS y la ADA.

<i>VARIABLE</i>	<i>DIABETES</i>	<i>INTOLERANCIA</i>	<i>NORMAL</i>	<i>ANOVA</i>
Edad	52.6±14.6	47.6±14.6	40.9±14.7	<0.000
IMC	33.6±9.12	34.5±9.2	31.8±8.4	<0.000
Triglicéridos	181.4±118.1	188.8±127.4	158.7±107.6	<0.000
Col. Total	204.9±45.9	200.7±40.6	195.4±42.5	0.021
HDL	43.5±14.0	41.8±11.7	43.3±12.7	0.219
LDL	125.9±32.4	124.8±33.9	121.6±35.3	0.298
Ac. Úrico	6.1±1.8	6.0±1.5	5.57±1.6	<0.000

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 3: Curva de Glucosa, comparación en los 3 grupos de los diferentes tiempos. El grupo 1 representa los casos con diagnóstico de DM; grupo 2 IG y grupo 3 curva no diagnóstica de acuerdo a los criterios de la ADA.

TIEMPO EN LA CURVA	Grupos	Numero de casos	Promedio	DE	Intervalo de confianza al 95%	Confianza del promedio	ANOVA Valor de p
					Límite inferior	Límite superior	
CERO	1	144	106.08	12.79	103.98	108.19	.000
	2	317	99.55	11.56	98.27	100.83	
	3	784	91.14	9.77	90.45	91.82	
TREINTA	1	144	196.88	31.19	191.74	202.02	.000
	2	317	180.55	31.04	177.12	183.98	
	3	781	146.84	31.86	144.60	149.08	
HORA	1	144	239.01	36.28	233.03	244.98	.000
	2	316	195.53	37.51	191.38	199.68	
	3	782	137.57	39.64	134.78	140.35	
HORA y MEDIA	1	144	242.64	36.31	236.66	248.62	.000
	2	312	180.29	29.91	176.95	183.62	
	3	779	120.49	29.92	118.38	122.59	
DOS HRS	1	144	237.30	33.37	231.80	242.80	.000
	2	317	163.17	16.58	161.34	165.01	
	3	784	108.16	19.45	106.80	109.53	
TRES HRS	1	141	161.08	52.70	152.30	169.85	.000
	2	313	112.34	29.75	109.03	115.65	
	3	763	89.96	23.18	88.31	91.61	
CUATRO HRS	1	90	100.61	43.38	91.52	109.70	.000
	2	208	77.46	24.43	74.12	80.80	
	3	552	73.52	18.27	72.00	75.05	
CINCO HRS	1	88	77.84	20.40	73.52	82.16	.343
	2	207	75.69	13.12	73.89	77.48	
	3	550	76.98	11.57	76.01	77.95	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 4: Insulinas en los diferentes tiempos de la curva. El grupo 1 representa los casos con diagnóstico de DM; grupo 2 IG y grupo 3 curva no diagnóstica de acuerdo a los criterios de la ADA.

Tiempo en la curva	Grupos	Numero de casos	Promedio	DE	Intervalo de Confianza al 95%		ANOVA Valor de p
					Límite inferior	Límite superior	
CERO	1	17	16.95	10.46	11.57	22.33	.001
	2	50	22.48	12.56	18.91	26.05	
	3	144	15.38	11.16	13.54	17.22	
TREINTA	1	16	92.02	59.49	60.32	123.72	.134
	2	45	144.89	88.67	118.25	171.53	
	3	131	119.44	103.67	101.52	137.36	
SESENTA	1	16	99.67	68.35	63.25	136.09	.061
	2	45	165.10	101.65	134.56	195.64	
	3	133	127.79	114.97	108.07	147.51	
NOVENTA	1	15	158.25	135.19	83.38	233.12	.005
	2	45	195.67	145.70	151.89	239.44	
	3	129	125.22	112.99	105.53	144.90	
DOS HRS	1	16	176.58	124.83	110.06	243.10	.000
	2	47	217.66	167.57	168.45	266.86	
	3	134	101.42	95.06	85.17	117.66	
TRES HRS	1	12	115.22	90.37	57.80	172.65	.028
	2	42	134.83	265.00	52.25	217.42	
	3	128	64.31	97.63	47.23	81.39	
CUATRO HRS	1	11	53.91	43.45	24.72	83.11	.053
	2	35	65.25	180.91	3.11	127.40	
	3	95	21.84	28.29	16.08	27.60	
CINCO HRS	1	11	19.47	11.85	11.51	27.44	.162
	2	35	52.44	204.18	-17.69	122.58	
	3	94	13.03	24.60	7.99	18.07	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 5: Punto de corte para diagnóstico de DM e IG de acuerdo al sexo e IMC mediante Curva ROC.

		<i>Punto de Corte*</i>	<i>Sensibilidad+</i>	<i>Especificidad+</i>
Sexo y DM	Femenino	96.5	74	62
	Masculino	99.5	80	70
Sexo e IG	Femenino	95.5	66	60
	Masculino	96.5	60	60
IMC y DM	<25	100.5	64	70
	25-29.99	97.5	77	63
	≥ 30	99.5	72	70
IMC e IG	<25	96.5	60	60
	25-29.99	96.5	67	60
	≥ 30	96.5	67	60
DM e HTA	---	96.5	82	61
IG e HTA	---	96.5	63	62

*mg/dl, +%

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 1: Curva ROC para análisis de los niveles de glucemia en ayuno como predictor de Intolerancia a la glucosa por CTGO.

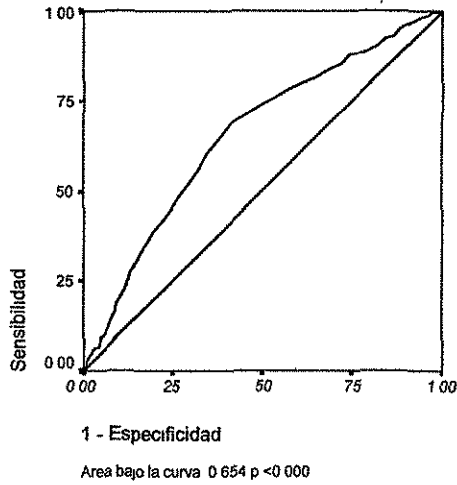
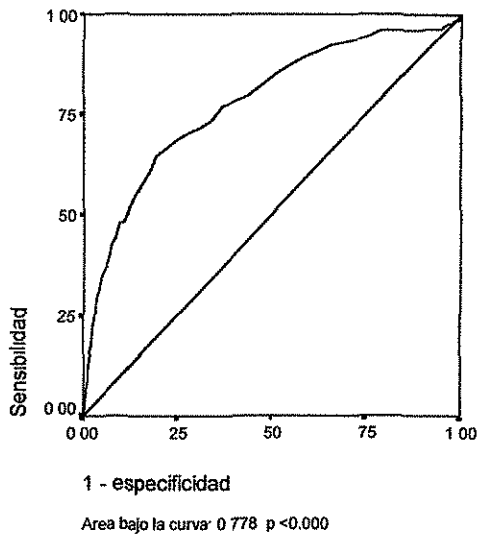
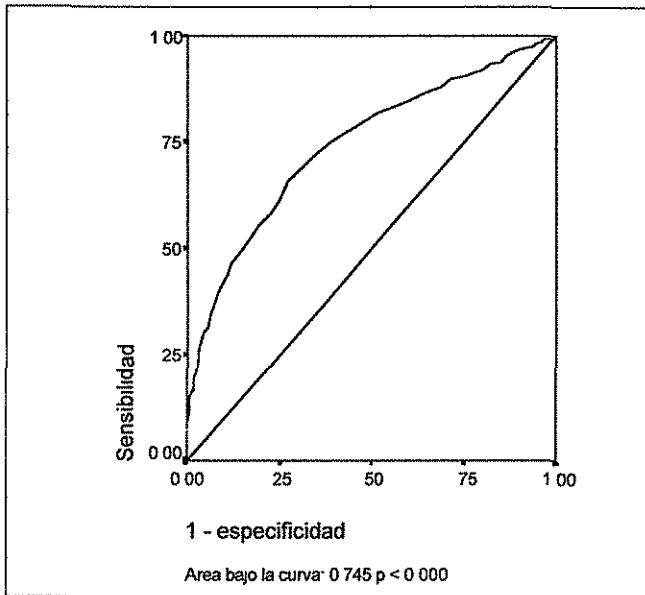


Figura 2: Curva ROC para análisis de los niveles de glucemia en ayuno como predictor de Diabetes por CTGO.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3: Curva ROC para análisis de los niveles de glucemia en ayuno como predictor de Diabetes y/o Intolerancia a la Glucosa por CTGO.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

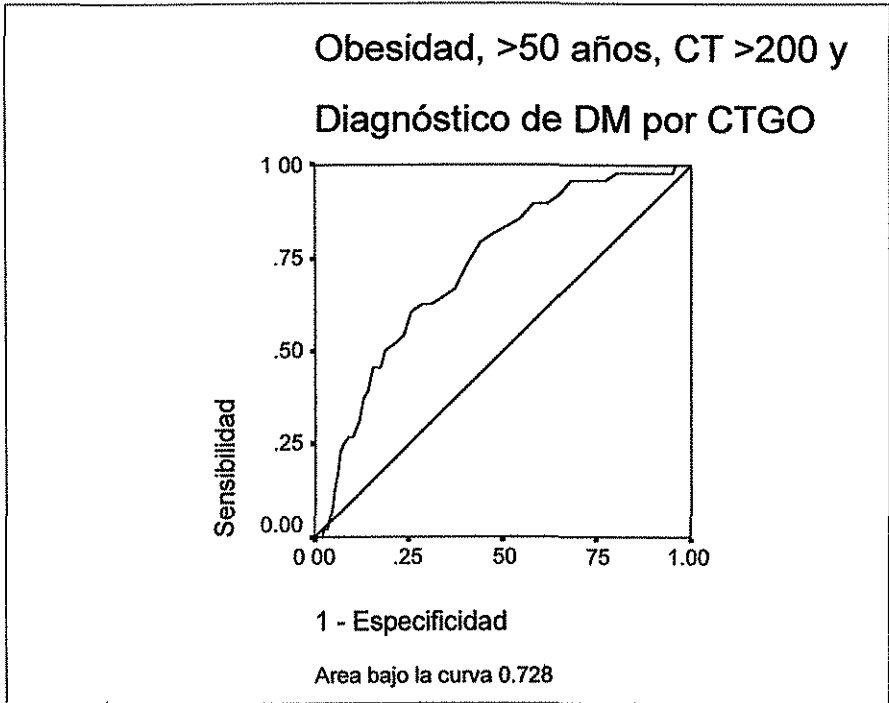


Figura 4: Análisis de los niveles de glucemia en ayuno en los pacientes que tienen diagnóstico de DM por CTGO y reúnen las características predictoras del Modelo de Regresión Logística.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

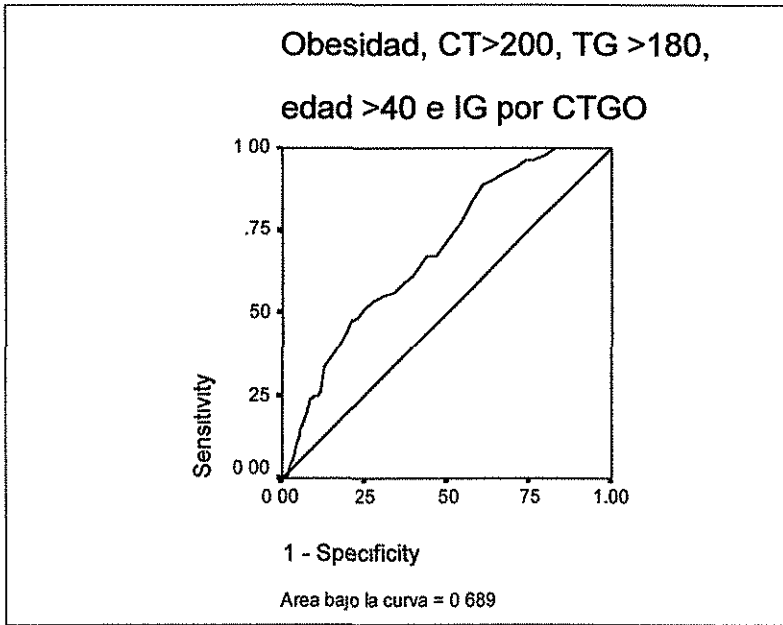


Figura 5: Análisis de la glucemia en ayuno en los pacientes que tienen diagnóstico de IG por CTGO y reúnen las características predictoras de acuerdo al Modelo de Regresión Logística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Este es un estudio realizado en una población seleccionada de alto riesgo para IG y DM a los que se les indicó la CTGO por uno o más factores de riesgo, se encontró una prevalencia 25.5% de IG y 11.6% de DM. Vale la pena resaltar que en los grupos de IG y DM, la mayoría tenía las características del síndrome metabólico, así los dos grupos tienen niveles más elevados de insulina en ayuno, CT, TG y ácido úrico con diferencias significativas cuando se compararon los grupos mediante prueba de ANOVA, en otras palabras, el diagnóstico por CTGO con criterios de la ADA y la OMS, tanto de IG como de DM permite separar los pacientes con mayor deterioro metabólico, lo cual toma una gran importancia ya que los pacientes con estos diagnósticos es conocido que tienen un mayor riesgo tanto cardiovascular como de mortalidad (5,12), de ahí que el diagnóstico temprano nos permita tomar medidas terapéuticas a tiempo.

Si utilizamos los lineamientos actuales recomendados por la ADA que solo se basan en glucemia en ayuno, dejamos de diagnosticar el 50-82% de intolerantes a la glucosa (7,8,9), esto es debido a que la mayoría de los intolerantes tienen glucemias en ayuno menores a 110mg/dl y el 50-69% de diabéticos (5,9) por que sus niveles de glucemia en ayuno se encuentran por debajo de los indicados por la ADA para el diagnóstico respectivo.

Se ha demostrado en este estudio que el punto de corte ideal para indicar una CTGO en un paciente con factores de riesgo para DM es 96.5mg/dl, de manera global, con una sensibilidad de 77.1% y especificidad de 63.3%; para diagnóstico de IG es en 94.5mg/dl con una sensibilidad de 68.8% y especificidad de 59%. Se hicieron curvas ROC combinando características como las ya reportadas en el estudio DECODE (13) que son sexo y edad con el diagnóstico de DM, el objetivo fue mejorar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la prueba, así encontramos que para el diagnóstico de DM en el sexo femenino el punto de corte fue 96.5mg/dl con sensibilidad de 74% y especificidad de 62%, mientras que en el estudio DECODE fue 104.4mg/dl, con sensibilidad de 75.7% y especificidad de 86.6%, y para el sexo masculino en nuestro estudio fue de 99.5mg/dl con sensibilidad 80% y especificidad de 70%, comparado con el estudio DECODE en que el punto de corte fue 115.2mg/dl con sensibilidad de 67.8% y especificidad de 92.5%; en lo que se refiere a IMC y diabetes, el punto de corte para los normales fue de 100.5mg/dl con sensibilidad de 64% y especificidad de 70%, en el estudio DECODE fue de 104.4mg/dl, sensibilidad de 56.3% y especificidad de 86.1%, para los pacientes con sobrepeso en el presente estudio el punto de corte fue de 97.5mg/dl, sensibilidad de 77% y especificidad de 63%, comparado con el DECODE que fue de 113.4mg/dl, sensibilidad de 72.8% y especificidad de 90.5% y finalmente para los obesos fue de 96.5mg/dl, sensibilidad de 67% y especificidad de 60% y el el DECODE fue 118.8mg/dl, sensibilidad de 75.4% y especificidad de 91.1%. Es de notar que los puntos de corte asociados a las diferentes variables de riesgo en nuestro estudio son más homogéneos, siendo en la mayoría de los casos de 96.5mg/dl.

Para los puntos de corte para el diagnóstico de IG relacionados con sexo femenino y masculino fueron de 95.5 y 96.5mg/dl, con sensibilidad de 66 y 60% y especificidad de 60% en ambas. En cuanto al IMC e IG, en los 3 grupos tanto el normal, sobrepeso y obesidad el punto de corte fue 96.5mg/dl, con sensibilidad de 60, 67 y 67% respectivamente y especificidad de 60% en los tres. Lo cual refleja una vez más homogeneidad y que los valores de glucemia en ayuno no reflejan claramente el estado metabólico del paciente.

El otro estudio que evaluó la sensibilidad y especificidad, así como valores predictivos de la curva fue publicado en el 2001, basado en la corte de Västerbotten (Västerbotten Intervention Program o VIP) (14), para el diagnóstico IG una sensibilidad de 50% y especificidad de 92%; para el diagnóstico de DM sensibilidad de 38% y especificidad de 99.6%, el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad para la glucemia basal fue aproximadamente 99mg/dl, el cual es más cercano al punto encontrado en el presente estudio, el IMC para este punto fue entre 26 y 28 kg/m².

Como podemos darnos cuenta hay gran variabilidad en cuanto al desempeño de la CTGO como prueba diagnóstica. esto puede ser debido a las diferencias en cuanto a la selección de las poblaciones estudiadas ya que tanto en el estudio DECODE como en el VIP se tomaron individuos de población abierta, en cambio en el presente estudio se tomaron individuos a los que se le había indicado una CTGO por factores de riesgo ya existentes, lo cual puede considerarse como una

debilidad de este estudio, sin embargo hay que tomar en cuenta que en la práctica clínica diaria es a quienes va dirigido el proceso diagnóstico y de terapéutica. También los factores raciales pueden influir en la diferencia, ya que se sabe que nuestra población es de alto riesgo para desarrollar DM e IG (16,17).

Finalmente en el análisis de Regresión logística se encontraron en el modelo como mejores predictores (variables independientes) para IG edad mayor o igual a 40 años, TG igual o mayores de 180mg/dl, CT igual o mayor a 200mg/dl y obesidad con razón de momios de 1.93 y en la curva ROC de los pacientes que reunían estas 4 características con diagnóstico de IG se encontró un punto de corte de fue 96.5mg/dl con 61.3% de sensibilidad y 60% de especificidad, VPP de 100% y VPN de 76.39%. Las variables independientes que predicen el diagnóstico de DM fueron edad mayor o igual a 50 años, CT mayor o igual a 200mg/dl y obesidad, con una razón de momios de 18.67 (IC 10.21 a 33.75), el punto de corte fue de 96.5 mg/dl, con sensibilidad de 73% y especificidad de 60%, el valor predictivo positivo fue de 24.61 y valor predictivo negativo de 98.73. Tomando en cuenta las variables independientes predictoras de los diagnósticos de IG y DM tenemos que el riesgo es muy alto, sobretodo para DM el cual es 18 veces mayor, por lo que estos se podrán utilizar en la práctica clínica diaria como predictores en pacientes con estas características.

Otro punto interesante encontrado en el presente estudio fue el grupo de pacientes a los que se le hizo el diagnóstico de IG o DM los cuales no presentaban alguno de los factores de riesgo predictores de alguno de los diagnósticos

encontrados en el Modelo de Regresión Logística, el mejor punto de corte encontrado fue 98.5mg/dl, sin embargo en la prueba de chi cuadrada el encontrar a un pacientes con cualquiera de los 2 diagnósticos, tener una glucemia \geq de 98.5mg/dl y sin tener alguno de los factores de riesgo predictores tiene una sensibilidad muy baja de 1.3%, con una especificidad del 100%, es decir tiene muy poca capacidad de encontrar los verdaderos positivos y la certeza de los verdaderos negativos, por lo que es recomendable en estos pacientes no indicar la realización de una CTGO.

CONCLUSIONES

Los pacientes con alto riesgo para DM e IG, que tienen alteraciones bioquímicas del síndrome metabólico tienen 18 y 1.93 veces respectivamente más posibilidades de tener el diagnóstico por CTGO si su glucemia es de 96.5mg/dl por los que deberá indicarse la realización de esta con el fin de establecer una terapéutica oportuna.

Los pacientes con edad igual o mayor a 50 años, colesterol total \geq a 200mg/dl, obesidad y glucemia en ayuno de al menos 96.5mg/dl, dado que tienen 18 veces más posibilidades de desarrollar DM, deberá indicarse la realización de una CTGO con el objetivo de iniciar manejo oportuno y disminuir el riesgo cardiovascular y de mortalidad incrementado que presentan.

Los pacientes con edad igual o mayor a 40 años, triglicéridos \geq 180mg/dl, colesterol total \geq a 200mg/dl, obesidad y glucemia en ayuno de al menos 96.5mg/dl, dado que tienen 1.93 veces más posibilidades de desarrollar IG, deberá indicarse la realización de una CTGO con el objetivo de iniciar manejo y disminuir la progresión a DM.

Los pacientes que no presentan factores de riesgo como son edad \geq 40 años en el caso de IG y \geq 50 años en el caso de DM, colesterol total mayor o igual a 200mg/dl, triglicéridos \geq 180mg/dl y obesidad, no es recomendable la indicación de CTGO.

REFERENCIAS

- 1.- The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002; 346: 393-403
- 2.- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial *Lancet*, 2002; 359: 2072-2077.
- 3.- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1183-1197.
- 4.- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentration as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*, 1994; 308: 1323-1328.
- 5.- The DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Consequences of the New Diagnostic Criteria for Diabetes in Older Men and Women *Diabetes Care*, 1999; 22: 1667-1671.
- 6.- National Diabetes Data Group: Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and others Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*, 1979; 28: 1039-1057.
- 7.- Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal FM, Eberhardt MS Comparison of Diabetes Diagnostic Categories in the U S. Population According to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization Diagnostic Criteria. *Diabetes Care*. 1997; 12: 1859-1862.



8.- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Weidmeyer HM, Byrd-Holt DD
Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U. S. Adults. The Third
National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 Diabetes Care, 1998; 21: 518-524.

9.- Gómez-Pérez F J, Aguilar-Salinas C A, López-Alvarenga J C, Pérez-Jauregui J, Guillén-Pineda LE, Rull JA.
Lack of Agreement Between the World Health Organization Category of Impaired Glucose Tolerance and the
American Diabetes Association Category of Impaired Fasting Glucose. Diabetes Care. 1998; 21: 1886-1888.

10.- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E: Pathogenesis of NIDDM Diabetes Care. 1992, 15: 318-368

11.- Modan M, Halkin H Shlomo A, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fushs Z: Hyperinsulinemia: a link
between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest, 1985; 75: 809-817.

12.- Baron AD. Impaired Glucose Tolerance as a Disease. Am J Cardiol, 2001; 88: 16H-19H.

13.- The DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study
Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is Fasting glucose sufficient to define diabetes?
Epidemiological data from 20 European studies. Diabetologia, 1999; 42: 647-654

14.- Rplandsson O, Hägg E, Nilsson M, Hallmans G, Mincheva-Nilsson L, Lernmark A. Prediction of diabetes
with body mass index, oral glucose tolerance test and islet cell antibodies in a regional population. J Intern Med,
2001; 249: 279-288.

15.- Aguilar-Salinas CA, Gómez Pérez FJ, Rull JA. Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la diabetes
tipo 2 y la intolerancia a la glucosa. Rev Invest Clin, 2000; 52: 177-184

16.- Rull-Rodrigo JA, Olaiz Fernández , Ríos Torres JM, Valles-Sánchez V E, Rojas-Martínez R y
colaboradores: Diabetes and Impaired Fasting Glucose: Its Relationship With Sociodemographic Factors in
Mexican Urban Adults (artículo en espera de publicación).

17.- Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of Persons at High Risk for Type 2 Diabetes Mellitus:
Do We Need the Oral Glucose Tolerance Test? Ann Intern Med, 2002; 136: 575-581.

