



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA  
ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

**IMPACTO DE LAS MODIFICACIONES A LOS  
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR  
LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES  
(ADA) EN 2003, PARA LA CATEGORÍA DE  
GLUCOSA ANORMAL EN AYUNO, EN LA  
PREVALENCIA Y CLASIFICACIÓN DE  
INDIVIDUOS EN UNA POBLACIÓN MEXICANA.**

**T E S I S I N A**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA:

**ESPECIALIDAD EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

P R E S E N T A :

**Q.F.B. ANA MARIA GONZÁLEZ CARDEL**

ASESOR:  
DR. JOSÉ PÉREZ JÁUREGUI



MÉXICO, D.F.

2007.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Jurado asignado:

**Presidente:** Dra. Guadalupe Ortiz López  
**Vocal:** M. en C. Ángeles Granados Silvestre  
**Secretario:** Dr. José Pedraza Chavarri  
**1er. Suplente:** Esp.B.C. Lina Romero Guzmán  
**2°. Suplente:** Dr. Fabián Arechavaleta Velasco

Trabajo realizado en CARPERMOR, Laboratorio de Referencia Internacional. Área de Inmunoquímica.

Asesor del Tema:



---

Dr. José Pérez Jáuregui

Sustentante:



---

Q.F.B. Ana María González Cardel

**DEDICATORIA:**

*A la memoria de mis padres ANA y MARIO*

*A mis hermanos MARIO e ISAAC*

*A mis chiquitos DANIEL y DANIELA*

*A mis amigos y compañeros*

## **AGRADECIMIENTOS:**

Con todo mi agradecimiento a:

- ✓ A **CARPERMOR**, Laboratorio de Referencia Internacional; por todas las facilidades otorgadas para la realización de esta tesina.
  
- ✓ Al **Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado**; por la Beca-tiempo otorgada para la realización de la Especialización en Bioquímica Clínica.
  
- ✓ A la **Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México**; por permitirme una vez más, ser parte de ella.

## ÍNDICE:

Resumen.....	7
Introducción.....	8
• Diabetes. Generalidades.....	8
• Clasificación.....	9
○ Diabetes tipo 1.....	9
▪ Autoinmune.....	10
▪ Idiopática.....	10
○ Diabetes tipo 2.....	10
○ Otros tipos específicos de diabetes.....	10
○ Diabetes gestacional.....	11
• Fisiopatología.....	11
• Epidemiología.....	15
• Diagnóstico.....	18
○ Pruebas diagnósticas.....	18
○ Criterios diagnósticos. Evolución.....	20
• Estados metabólicos intermedios o prediabéticos. Intolerancia a la glucosa (IG) y glucosa anormal en ayuno (GAA).....	23
Justificación.....	28
Objetivos.....	29
• Objetivo general.....	29
• Objetivos específicos.....	29

Hipótesis.....	30
Metodología.....	31
Resultados.....	32
Discusión de resultados.....	37
Conclusiones.....	38
Anexos.....	40
• Anexo 1. Métodos enzimáticos para la determinación cuantitativa de glucosa en líquidos biológicos.....	40
○ Glucosa oxidasa.....	40
○ Hexocinasa.....	41
• Anexo 2. <i>Kappa</i> de Cohen.....	42
Bibliografía.....	44

## ÍNDICE TABLAS, CUADROS Y FIGURAS:

### CUADROS:

- Cuadro 1. Factores de riesgo para diabetes tipo 2..... 9
- Cuadro 2. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus..... 11
- Cuadro 3. Evolución de los criterios diagnósticos para DM2 y estados metabólicos intermedios..... 23

### FIGURAS:

- Figura 1: Distribución de la población de estudio por edad y sexo..... 33
- Figura 2: Representación esquemática comparativa de las prevalencias según los diferentes criterios OMS 1999 vs. ADA 1997 vs. ADA 2003..... 35
- Figura 3: Principio del método de reacción de la glucosa-oxidasa..... 40
- Figura 4: Principio del método de reacción de la hexocinasa..... 41

### TABLAS:

- Tabla 1: Comparación entre prevalencias según criterios OMS 1999 vs. ADA 1997..... 34
- Tabla 2: Comparación entre prevalencias según criterios OMS 1999 vs. ADA 2003..... 34
- Tabla 3: Distribución de  $n$  elementos por criterios y categorías..... 42
- Tabla 4: Coeficiente  $k$  y grado de concordancia..... 43



## RESUMEN:

Ante el crecimiento desmesurado de casos de diabetes a nivel mundial, existen aún grandes controversias entre los diferentes organismos dedicados a su estudio, sobre las metodologías y los parámetros empleadas para su diagnóstico. La *Asociación Americana de Diabetes* (ADA, por sus siglas en inglés), define en 1997 criterios diagnósticos para la enfermedad, basados en la determinación exclusiva de los niveles de glucosa en ayuno, mismos que modifica en 2003 por ser poco concordantes con los propuestos en 1999 por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), basados en la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Sin embargo, pese a las modificaciones propuestas, la concordancia entre ambos criterios es aún cuestionable. Para evaluar el impacto de las modificaciones de 2003 y la concordancia entre criterios en una población mexicana, se realizó un estudio retrospectivo a una población de pacientes atendidos en un laboratorio de referencia de la Ciudad de México, los cuales contaban con datos de niveles de glucosa plasmática en ayuno (GPA) y resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa a las 2 horas (PTOG-2hs).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se concluye que las modificaciones propuestas en 2003, incrementan la prevalencia de glucosa anormal en ayuno (GAA), pero identifican sólo al 55% de los pacientes con intolerancia a la glucosa (IG), por lo que se considera que aún cuando se mejora la concordancia entre criterios, ésta no es suficiente para considerar equivalentes a ambas categorías.

Por lo que se sugiere la complementariedad entre ambas pruebas diagnósticas (GPA y PTOG-2hs) para establecer un diagnóstico más certero de diabetes o condiciones metabólicas intermedias.

## INTRODUCCIÓN:

### Diabetes. Generalidades:

La diabetes mellitus, constituye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de alteraciones en la secreción de la insulina, de la acción de la insulina o de ambas. La diabetes tipo 2, es el estado final de un largo proceso que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales<sup>1</sup>, se presenta con elevada frecuencia, cursando de manera asintomática en las primeras etapas de la enfermedad, lo que muchas veces conduce a que no sea diagnosticada oportunamente (aproximadamente un tercio de todos los enfermos de diabetes permanecen sin diagnosticar).

La hiperglucemia crónica producida por la diabetes se asocia comunmente a largo plazo con lesiones y disfunciones de varios órganos, tales como: ojos (retinopatía diabética), riñones (nefropatía diabética), nervios (neuropatía diabética), corazón (enfermedad coronaria) y vasos sanguíneos (alteraciones en la macro y microvasculatura periférica).<sup>2-5</sup>

Existen diferentes factores de riesgo involucrados en la historia natural de la diabetes (*cuadro 1*), que además de ser muy importantes en el desarrollo posterior de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, pueden ser utilizados también como blancos en la terapia preventiva.<sup>1-2</sup> Cuanto mayor sea el número de factores de riesgo presentes en un individuo, mayor será la probabilidad de que éste desarrolle la enfermedad; encontrándose en un estudio de progresión a seis años, realizado en una

población mexicana inicialmente normoglucémica, una mayor influencia de factores como la edad y el índice de masa corporal, hacia el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, en comparación con el género y los niveles de insulina plasmática; por lo que las acciones correctivas para evitar la obesidad y la hiperinsulinemia resultante deben ser prioritarias en el contexto de salud pública.<sup>1-2,6</sup>

**Cuadro 1.** Factores de riesgo para diabetes tipo 2<sup>1,4</sup>

- 
- ✓ Historia familiar de diabetes
  - ✓ Etnicidad “no caucásica”
  - ✓ Sobrepeso (IMC: 25- 29.9 Kg/m<sup>2</sup>) u obesidad central (IMC≥30 Kg/m<sup>2</sup>)
  - ✓ Edad avanzada
  - ✓ Elevación de la glucosa plasmática
  - ✓ Resistencia a la insulina
  - ✓ Hipertensión arterial (≥130/85 mmHg) o dislipidemia (colesterol HDL ≤35 mg/dL y/o triglicéridos ≥250 mg/dL)
  - ✓ Historia de macrosomía o diabetes gestacional en embarazos previos
- 

**Clasificación:**

La identificación del tipo de diabetes en un individuo, depende frecuentemente de las circunstancias vigentes al momento del diagnóstico, por lo que a muchos individuos no es fácil clasificarlos en una sola clase o tipo de diabetes; no obstante, de acuerdo a la etiología de la enfermedad la siguiente clasificación ha sido descrita (*cuadro 2*):<sup>7</sup>

**Diabetes tipo 1 (DM1):** Anteriormente designada como *diabetes mellitus insulino dependiente* (DMID)<sup>4</sup>; constituye el 5-10% de los casos de diabetes, y se caracteriza por la destrucción total de las células β del páncreas, lo que conduce a la

deficiencia absoluta de insulina; este tipo de diabetes, aunque puede presentarse a cualquier edad, tiene su mayor incidencia en niños y adolescentes. Dentro de la DM1, se identifican dos variantes:

**a) Autoinmune:** donde el mecanismo de destrucción celular es mediado por autoanticuerpos, identificándose en el 85-90% de los pacientes diferentes marcadores de autoinmunidad: anticuerpos anti-células de islote (ICA69), anti-insulina (IAA), anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GADA o GAD65) y anti-tirosinfosfatasa (ICA512); se presenta bajo predisposición genética asociada a factores ambientales.

**b) Idiopática:** Es de etiología desconocida y carece de evidencias de un componente autoinmune.

**Diabetes tipo 2 (DM2):** Anteriormente designada como *diabetes mellitus no insulino dependiente* (DMNID)<sup>4</sup>; representa el 90-95% de los casos de diabetes (comunmente subdiagnosticados), y obedece a uno de dos mecanismos de patogenidad: a) insulinoresistencia predominante con deficiencia relativa de insulina, o b) defecto predominante en la secreción de insulina asociada a insulinoresistencia. La secreción defectuosa de insulina, conduce a que ésta sea insuficiente para compensar la resistencia a la insulina.

La etiología específica es aún desconocida, aunque se sabe que no cursa con destrucción de las células  $\beta$  del páncreas; se asocia a obesidad y posee fuerte predisposición genética.

**Otros tipos específicos de diabetes:**<sup>4-5</sup> Dentro de las que se pueden mencionar:

- a) Defectos genéticos de las células  $\beta$ : MODY
- b) Defectos genéticos en la acción de la insulina
- c) Enfermedades del páncreas exócrino: Pancreatitis, fibrosis quística, entre otras.

- d) Endocrinopatías: Acromegalia, síndrome de Cushing, entre otras.
- e) Diabetes inducidas por drogas o agentes químicos: Tiazidas, ácido nicotínico, glucocorticoides, entre otros.
- f) Infecciones: Virus asociados a la destrucción de células  $\beta$ .
- g) Formas poco comunes de diabetes autoinmune.
- h) Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes: Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, entre otros.

**Diabetes gestacional:** Definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa de aparición o primer reconocimiento durante el embarazo.<sup>8</sup>

**Cuadro 2:** Clasificación etiológica de la diabetes mellitus<sup>4-5</sup>

<b>I.</b>	Tipo 1. Destrucción de células $\beta$
<b>II.</b>	Tipo 2. Resistencia a la insulina y deficiencia de insulina
<b>III.</b>	Otros tipos específicos de diabetes.
<b>IV.</b>	Diabetes gestacional

### **Fisiopatología:**

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónica-degenerativa, que se presenta como la consecuencia final de la combinación de distintos defectos metabólicos, derivados cada uno de ellos de la asociación o interacción variable de factores genéticos, nutricionales y ambientales.<sup>9-10</sup>

Los diferentes procesos fisiopatológicos principalmente involucrados en el desarrollo de la diabetes comprenden la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas, con la consecuente deficiencia en la producción de insulina, como ocurre en la diabetes tipo 1, y las alteraciones que resultan en la resistencia a la acción de la insulina (diabetes tipo 2), afectando al metabolismo intermedio de los carbohidratos, proteínas y lípidos en tejidos blanco; coexistiendo frecuentemente las alteraciones en la secreción y en la acción de la insulina, en un mismo paciente; dando origen a la aparición de los principales síntomas de la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y algunas veces visión borrosa. <sup>5,9-10</sup>

Como ya fue comentado, en la diabetes tipo 1 las alteraciones metabólicas se deben principalmente a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas; destrucción que a medida que progresa ocasiona que los niveles de insulina disminuyan, produciendo con ello un aumento en la concentración de glucosa en la sangre; por otro lado, la disminución de insulina hepática, así como el relativo exceso de glucagon conducen a un aumento en la degradación del glucógeno y de la gluconeogénesis, lo que ocasiona un incremento adicional en los niveles de la glucosa sanguínea. El exceso en la concentración de la glucosa en sangre sobrepasa la capacidad de reabsorción en el riñón y como consecuencia, por un efecto de hiperosmolaridad, se elimina la glucosa por la orina arrastrando consigo agua y sales (poliuria) conduciendo a un estado de deshidratación del paciente (polidipsia).

La relativa escasez de glucosa como fuente de energía da como consecuencia la necesidad de utilizar las reservas grasas (lipólisis) y la degradación de proteínas (proteólisis) principalmente musculares (pérdida de peso y polifagia). <sup>9-10</sup>

La lipólisis también se favorece por la falta de glucosa en el adipocito, que aunado al aumento relativo de glucagon produce la salida de ácidos grasos, y su

utilización como combustible, con la consecuente transformación del exceso de ellos, a cuerpos cetónicos en el hígado; no obstante que la fisiopatología de la diabetes tipo 2 es similar, aparentemente la escasa cantidad de insulina producida por el páncreas es capaz de bloquear la sobreproducción de cuerpos cetónicos, estableciéndose con ello una característica clínica diferencial entre las diabetes tipo 1 y 2.

Una anormalidad previa al desencadenamiento de la enfermedad es la hiperinsulinemia, que se asocia a una resistencia a la insulina, la cual se define como una acción metabólica subnormal en presencia de concentraciones plasmáticas normales o incrementadas de insulina, por lo que se requiere una mayor cantidad de la hormona.

Cabe destacar que las alteraciones fisiopatológicas críticas para la aparición de la diabetes tipo 2 estriban en la incapacidad de las células  $\beta$  pancreáticas para producir la cantidad extra de insulina necesaria para contrarrestar los efectos de la resistencia, deficiencia en los receptores de insulina y alteraciones estructurales de la hormona.<sup>9-10</sup>

Las complicaciones de la diabetes relacionadas con daños microvasculares, incluyen la retinopatía con potencial pérdida de la visión; nefropatía conducente a falla renal; neuropatía periférica con riesgo de ulceraciones, amputaciones de extremidades inferiores o articulaciones de Charcot; neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, así como disfunción sexual. En tanto que las anomalías macrovasculares se asocian con los trastornos metabólicos derivados de la resistencia a la insulina, más que por la hiperglucemia y se manifiestan como enfermedades coronarias.<sup>5,10</sup>

Se han propuesto dos mecanismos para explicar de manera general como la hiperglucemia conduce al daño tisular y con ello a la aparición de las complicaciones asociadas a la diabetes; primeramente, se propone que la hiperglucemia a nivel celular puede dar como resultado niveles alterados de algunos metabolitos y productos de

síntesis, afectando negativamente a la función celular; es así que se explican los cambios cualitativos y cuantitativos en la composición de glicoproteínas y proteoglicanos de la membrana basal del glomérulo, las alteraciones bioquímicas en la composición de la mielina de los nervios periféricos y las alteraciones en la secreción de algunas hormonas. <sup>11</sup>

El segundo mecanismo de daño debido a la hiperglucemia, considerado el más importante, es la glicosilación no enzimática de las proteínas, formando productos estables, denominados colectivamente como productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs, *por sus siglas en inglés*), que se acumulan dentro y fuera de las células, uniéndose y modificando a las proteínas de la membrana plasmática, a las proteínas circulantes y a las proteínas estructurales, principalmente en aquellos tejidos y órganos ricos en colágena, en donde la entrada de la glucosa no está regulada por la insulina, tales como el riñón, la retina y el endotelio vascular.

Las proteínas modificadas por glicosilación (AGEs), estimulan también la activación celular, que se manifiesta a través del aumento en la expresión de proteínas de la matriz extracelular, moléculas de adhesión vascular, citocinas y factores de crecimiento, que pueden asociarse a procesos de quimiotaxis, angiogénesis, estrés oxidativo y proliferación celular o apoptosis; sugiriendo que son éstos, los mecanismos directamente relacionados con las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. <sup>11</sup>

### **Epidemiología:**

La diabetes representa un problema de salud pública importante a nivel mundial, con un alto impacto económico y social que ocasiona disminución de la calidad de vida de los sujetos que la padecen, así como de los años de vida productiva perdidos (avpp) a



consecuencia de sus complicaciones crónicas o por mortalidad.<sup>12</sup> Esta enfermedad afecta principalmente a los países de occidente, en donde se estima que más del 8% de los adultos mayores de 20 años padecen diabetes, cifra que se incrementa constantemente en países como México, en donde la enfermedad se ha constituido como una epidemia creciente en todas las regiones del país<sup>13</sup>, ubicándolo como una de las diez naciones con el mayor número de casos en el mundo; con una prevalencia que se ha triplicado en menos de 50 años, contando actualmente con más de seis millones de personas mayores de 20 años de edad que padecen diabetes, de los cuales, más de dos millones (28 de cada 100), desconocen su condición diabética; considerándose en México a la diabetes, como una de las principales causas de mortalidad, ceguera, insuficiencia renal crónica terminal e incapacidad prematura por amputaciones no debidas a traumatismos<sup>13-15</sup>; siendo la ceguera por retinopatía diabética la complicación más frecuentemente encontrada, y a la que Ibarra y cols.<sup>12</sup>, en un estudio realizado en pacientes pensionados mexicanos, incapacitados por complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en edad productiva (15-64 años), le atribuyen el mayor índice avpp, seguida por la insuficiencia circulatoria periférica.<sup>12</sup>

En la *Encuesta nacional de salud* (ENSA) de 2000, se definía ya una prevalencia de la enfermedad del 7% en adultos, con un ligero predominio del sexo femenino (7.3%) sobre el masculino (6.5%), estableciéndose como grupos de mayor incidencia a los mayores de 50 años, alcanzándose la máxima tasa de prevalencia en las mujeres mayores de 60 años (21.3%)<sup>13,15</sup>. No obstante, la prevalencia del padecimiento ha seguido creciendo, según lo reporta más recientemente la *Encuesta nacional de salud y nutrición* (ENSANut) 2005-2006, alcanzando actualmente una incidencia superior al 9% dentro de la población adulta mexicana, considerándosele por ello, un verdadero desafío para el sistema de salud mexicano, superando a enfermedades como las

cardiopatías isquémicas, las enfermedades cerebrovasculares y al cáncer cervicouterino.<sup>13</sup>

La diabetes genera un enorme impacto económico en los servicios de salud a nivel mundial, estimándose para México (según datos del I.M.S.S. y el I.S.S.S.T.E), en el 2005, costos globales destinados a la atención de pacientes con diabetes por más de 317 millones de dólares americanos; lo que refleja la magnitud del problema, y la necesidad de establecer acciones inmediatas para identificar y corregir los factores que determinan el incremento en las prevalencias de la enfermedad, así como la adopción de medidas preventivas, que permitan la delimitación del problema mismo.<sup>3-4</sup>

En los últimos años nuestro país ha sido testigo de una importante transición epidemiológica. Mientras que hace 50 años las principales causas de muerte en México eran las diarreas y neumonías, enfermedades propias de los países en vías de desarrollo, actualmente las enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes, enfermedades del corazón y las enfermedades malignas las han desplazado y ocupan hoy día los primeros lugares como causa de muerte. Estas últimas, enfermedades propias de los países desarrollados.

Por ejemplo y con respecto a lo anterior, en 1928 la diabetes era apenas la 28ª causa de muerte en México. En la década de los 80's ascendió al 8º lugar y en los 90's al 4º. En 1999 la diabetes fue la tercera causa de muerte entre la población en edad productiva (15 a 64 años)<sup>12</sup>; y a partir del 2001 se ha establecido como la primer causa de muerte en mujeres y como la segunda causa en hombres, con un incremento en la tasa de mortalidad asociada a diabetes superior al 3% anual en mujeres y del 4% en hombres<sup>13-14</sup>. Actualmente una de cada cinco muertes en mujeres mayores de 60 años, se debe a la diabetes y sus complicaciones<sup>13</sup>.

Según datos proporcionados por la ENSA de 2000 <sup>16</sup>, la mayor prevalencia de la enfermedad en México, y muertes asociadas a la misma, se observan en el Distrito Federal y en algunos estados del norte del país (Coahuila y Nuevo León), ciudades altamente pobladas, con grandes áreas de urbanización y con una tasa de crecimiento rápido, así como entidades al centro y sur del país (Guanajuato, Campeche, Tabasco y Yucatán), en donde las tasas de prevalencia se han incrementado poco menos del 40% <sup>13-14</sup>; identificándose en Guerrero y Chiapas las tasas más bajas de mortalidad asociadas a diabetes mellitus.<sup>13</sup>

Las causas principalmente asociadas a la transición epidemiológica que vive el país y al incremento en la prevalencia de la diabetes mellitus son, los cambios en el estilo de vida de la población, incluyendo cambios en el tipo de dieta consumida y en las actividades realizadas (sedentarismo), que favorecen el desarrollo de obesidad, de resistencia a la insulina y dislipidemias. Si además, a lo anterior le agregamos un componente heredo-familiar, el resultado serán alteraciones metabólicas como la diabetes o sus estados metabólicos intermedios.<sup>14</sup>

Por todo ello, la evaluación de individuos de alto riesgo reviste una gran importancia debiendo realizarse por lo menos cada 3 años, comenzando a los 45 años.<sup>2</sup>

En los niños y adolescentes la incidencia de diabetes tipo 2 ha aumentado considerablemente. De hecho, la obesidad en la infancia es cada vez más frecuente y está asociada con un mayor riesgo de presentar IG o GAA <sup>17</sup>. Por lo anterior, la ADA recomienda realizar pruebas de tamizaje en niños o adolescentes con sobrepeso (peso >12% del peso ideal) y con dos de los factores de riesgo ya señalados (**cuadro 1**). Las pruebas deberán ser realizadas cada dos años comenzando a la edad de 10 años o al comienzo de la pubertad.<sup>2</sup>

El control de esta enfermedad es complejo y difícil tanto para el paciente como para el profesional de salud. Los estilos de vida son difíciles de cambiar y también lo es mantener estos cambios a largo plazo; no obstante, los objetivos para la prevención y control de la diabetes se enfocan en prevenir la diabetes, aumentar el diagnóstico temprano, mejorar la detección de las complicaciones y reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad.<sup>13</sup>

### **Diagnóstico:**

#### **❖ Pruebas diagnósticas:**

La ADA establece que, tanto la determinación de la glucosa plasmática en ayuno (GPA), como la prueba de tolerancia a la glucosa a las 2 horas con una dosis oral de 75g de glucosa (PTOG-2hs), son ambas adecuadas para establecer el diagnóstico de diabetes; no obstante, recomienda el empleo único de la determinación de glucosa en ayuno, por considerarla una prueba rápida, sencilla, barata, conveniente y aceptable para el paciente<sup>2</sup>, sugiriendo que la prueba de tolerancia a la glucosa es una prueba más costosa compleja y menos reproducible y por tanto no debería ser utilizada en forma rutinaria.<sup>1,18</sup>

Con respecto a lo anterior, diversos organismos tales como la OMS, la Federación Internacional de Diabetes (IDF *por sus siglas en inglés*) y la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE)<sup>1,19-20</sup> sugieren que la realización de la PTOG-2hs es importante en todo aquel paciente cuyos niveles de GPA lo ubiquen como un diagnóstico inicial de GAA, para excluir la presencia de diabetes; en virtud de que diferentes estudios han demostrado que la PTOG-2hs tiene mayor sensibilidad para

diagnosticar diabetes, así como por la falta de concordancia entre los valores de ayuno y postcarga para el diagnóstico de la IG.<sup>1,20</sup>

Otra alternativa aceptable para establecer el diagnóstico de diabetes es practicar la determinación de glucosa al azar, es decir en cualquier momento sin considerar tiempo de ayuno del paciente; En este caso, un resultado de glucemia  $\geq 200$  mg/dL asociado a la presencia de sintomatología típica de diabetes, es criterio diagnóstico de diabetes, debiendo entonces ser confirmado mediante la realización en un día subsecuente de alguna de las pruebas: GPA o PTOG-2hs.<sup>5</sup>

Las determinaciones de las concentraciones de GPA se deben llevar a cabo en sangre venosa, en sistemas automatizados y mediante técnicas enzimáticas (glucosa oxidasa y hexocinasa-glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa)<sup>21</sup> (*anexo 1*), ya que todos los valores determinados como criterios diagnósticos están basados en estas técnicas.<sup>1-2</sup>

#### ❖ **Criterios diagnósticos de diabetes. Evolución:**

Hasta 1997, los criterios utilizados a nivel mundial para la clasificación y diagnóstico de diabetes eran los establecidos en 1979 por el *National Diabetes Data Group* (NDDG), y avalados en 1980-1985 por la OMS<sup>22-23</sup>, los cuales estaban basados en la orientación terapéutica. Ese mismo año (1997), la ADA convocó a un Comité Internacional de Expertos con el objeto de establecer si la clasificación y los criterios diagnósticos vigentes en ese momento eran aún adecuados o si eran requeridos ajustes y modificaciones. Como resultado de dicha revisión, surgieron varias recomendaciones cuyos objetivos principales fueron el de hacer más fácil y oportuno el diagnóstico de diabetes, así como moverse de un sistema de clasificación basado principalmente en el tipo de terapia recibida hacia uno basado en la etiología de la enfermedad. En el **cuadro**

3 se presentan los puntos de corte propuestos en 1997 para el diagnóstico de la diabetes y sus categorías metabólicas intermedias <sup>4,18,20,24</sup>

Las recomendaciones más importantes fueron la de utilizar principalmente la prueba de GPA para el diagnóstico de diabetes, disminuyendo el punto de corte que define al estado diabético de  $\geq 140$  mg/dL (7.8 mmol/L) a  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L); lo anterior debido a evidencias epidemiológicas que sustentaban que el incremento en la prevalencia de retinopatía diabética se asociaba a niveles de glucosa superiores a 126 mg/dL (7.0 mmol/L).

El nivel normal de GPA se estableció como  $< 110$  mg/dL (6.1 mmol/L); y se conservaron los valores  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) para el diagnóstico de diabetes en una PTOG-2hs, aunque la utilización de esta prueba no fue recomendada por dicho comité argumentando su elevado costo, baja reproducibilidad e inconvenientes para el paciente.

El diagnóstico de IG con una PTOG-2hs se mantuvo en el rango entre 140 a 199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L), siendo reconocida por la ADA como un estado intermedio en la historia natural del deterioro del metabolismo de carbohidratos, entre un estado de normalidad y la aparición franca de la diabetes tipo 2 <sup>25</sup>; así mismo, fue creado el término *Glucosa Anormal en Ayuno* (GAA) como una categoría análoga a la IG, determinada únicamente mediante la evaluación de los niveles de GPA y definida entre los valores de 110 a 125 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L).<sup>17-18,20</sup>

En 1999, la OMS revisó y adoptó la mayoría de las modificaciones propuestas por el Comité de Expertos, sugiriendo la realización de la PTOG-2hs en todo aquel paciente con diagnóstico inicial de GAA, para excluir la presencia de diabetes.

Las recomendaciones propuestas por la ADA en 1997 originaron múltiples reacciones y publicaciones en las que diversos autores cuestionaron algunas de las

nuevas recomendaciones propuestas, como fueron: el mayor valor diagnóstico de la determinación única de la GPA sobre la PTOG-2hs para establecer un diagnóstico certero de DM2, así como la falta de concordancia entre las categorías de IG y de GAA. Diversos estudios epidemiológicos reportaron mayores prevalencias de IG que de GAA y demostraron además que sólo entre el 20-30% de los individuos con IG eran identificados por la categoría de GAA utilizando únicamente la prueba de GPA. Estos argumentos entre muchos otros llevaron a la conclusión generalizada de que, aunque ambas categorías predicen desarrollo futuro de diabetes y tienen un mayor riesgo de daño cardiovascular, no deberían ser consideradas categorías equivalentes.<sup>17-18,20,26-27</sup>

Posteriormente, con el propósito de identificar el umbral en el que las alteraciones metabólicas o clínicas aparecen, diversos estudios realizados a diferentes grupos poblacionales, revelaron que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus se incrementa considerablemente a partir de niveles de GPA cercanos a 100 mg/dL (5.55 mmol/L), por lo que consideraron que los valores de 110 mg/dL (6.1 mmol/L) eran inapropiadamente elevados para definir el límite inferior de GAA. Por lo anterior, en noviembre de 2003 el Comité de Expertos sobre diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus de la Asociación Americana de Diabetes en los Estados Unidos de América, propuso una nueva modificación a los criterios diagnósticos, consistente en la reducción de este valor a 100 mg/dL (5.55 mmol/L), pretendiendo con ello obtener una mejor concordancia entre las prevalencias de IG y GAA; así como una mayor sensibilidad y especificidad en la prevención de diabetes futura<sup>1,17-18,20,26,28-29</sup>; sin embargo, aunque las prevalencias de IG y de GAA tienden a igualarse con la definición de los nuevos criterios, algunos autores reconocen que la falta de concordancia entre dichas condiciones aún persiste<sup>1,17,26-27,29</sup> y que el único beneficio de la reducción al punto de corte de los niveles de normalidad de glucosa, será la mayor identificación de sujetos

con GAA, los cuales se podrían ver beneficiados al adoptar cambios en el estilo de vida, necesarios para la reducción del riesgo de progresión hacia la DM2. Otros autores sugieren que antes de la adopción de los nuevos criterios para la categoría de GAA, deberían realizarse más estudios sobre la influencia de los diferentes factores de susceptibilidad al desarrollo de diabetes (obesidad, etnicidad, factores genéticos, etc) sobre la sensibilidad y especificidad del valor predictivo de los niveles de GPA para desarrollar diabetes.<sup>27-28,30</sup>

En enero de 2004 la ADA estableció que los individuos con GAA, con cifras de 100-125 mg/dL (5.55-6.9 mmol/L) o con IG con cifras de 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) en una PTOG-2hs, serían clasificados como pre-diabéticos. En ausencia de embarazo, ni GAA ni IG son consideradas entidades clínicas en el sentido estricto, pero son condiciones de riesgo relativo para el desarrollo de diabetes en el futuro, y las complicaciones cardiovasculares asociadas a la misma.<sup>4-5,20,29</sup>

**Cuadro 3:** Evolución de los criterios diagnósticos para DM2 y estados metabólicos intermedios <sup>1</sup>:

Criterio	Año de Reporte		
	ADA 1979 OMS 1980-85	ADA 1997 OMS 1999	ADA 2003
<b>Glucosa plasmática en ayuno</b>			
Diabetes	≥140 mg/dL	≥126 mg/dL	≥126 mg/dL
Glucosa anormal en ayuno	(no considerado)	110-125 mg/dL	100-125 mg/dL
<b>Glucosa plasmática en PTOG-2hs</b>			
Diabetes	≥200 mg/dL	≥200 mg/dL	≥200 mg/dL
Intolerancia a la glucosa	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL



## **Estados metabólicos intermedios o pre-diabéticos. Intolerancia a la glucosa (IG) y Glucosa anormal en ayuno (GAA):**

Los estados metabólicos intermedios o pre-diabéticos, son alteraciones metabólicas de los carbohidratos, que se ubican entre niveles de glucosa plasmática normal y un estado francamente diabético. Dentro de esta categoría, existen dos subcategorías: Glucosa anormal en ayuno (GAA) e intolerancia a la glucosa (IG).<sup>31</sup>

La IG es la anormalidad más común en el metabolismo de los carbohidratos y fue definida en 1979 por el grupo de expertos de la OMS como un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes mellitus (DM)<sup>22</sup> y que incluye a las concentraciones de glucosa plasmática entre 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) a las 2 horas, tras una carga de glucosa oral de 75 g, niveles de glucosa superiores a los encontrados en individuos normales, pero inferiores a aquellos encontrados en personas claramente identificadas como diabéticas, y que se asocian con un elevado riesgo de morbi-mortalidad por cardiopatía coronaria (22%). Una de las principales razones para evaluar los niveles de glucemia en las etapas previas a la aparición franca de la diabetes, esta dada por la necesidad de prevenir las complicaciones crónicas y la mortalidad cardiovascular asociada a esta entidad <sup>33</sup>. Múltiples y multicitados estudios han demostrado la asociación de la IG con un elevado riesgo de progresión hacia DM2 (53.6%) en un lapso de 5 a 10 años después del diagnóstico inicial de la IG y con una tasa estimada de progresión anual del 1-5% de los casos, estableciendo con ello, la multiplicidad, variabilidad y desconocimiento de los factores que determinan la progresión de una situación clínica a otra <sup>32</sup>, progresión que según el *Diabetes Prevention Program* (DPP) y el *Finnish Diabetes Study*, puede ser reducida mediante la adopción de cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio, etc.) y/o

mediante el uso de terapia farmacológica <sup>30</sup>. La IG se manifiesta por alteraciones fisiológicas que son características de los individuos con DM2, como son la resistencia a la insulina y la disfunción de células  $\beta$  pancreáticas.<sup>25,29</sup>

Estudios realizados por Abdul-Ghani y cols.<sup>25</sup> han mostrado que las alteraciones en la función de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina están presentes aún antes de la aparición de la IG, y están directamente relacionadas a la velocidad de decaimiento de la concentración de la glucosa plasmática a las 2 hs en una prueba de tolerancia por arriba del rango de 100-139 mg/dL (5.55-7.7 mmol/L), sugiriendo así, que un número considerable de sujetos (5%) que se presentan como normoglucémicos (NG) o normotolerantes (NT) a la glucosa, presentan elevado riesgo de desarrollar DM2. Dicho riesgo de progresión está basado en la relación que se presenta entre los niveles de glucosa en ayuno y las concentraciones de glucosa plasmática post-carga en una PTOG-2hs. Lo anterior se explica debido a que el tiempo que es requerido para que la concentración de glucosa retorne o decaiga por abajo del nivel de glucosa en ayuno seguido de la ingestión de glucosa, depende de la respuesta y sensibilidad a la insulina, lo cual sugiere que individuos NG o NT con glucosa plasmática a las 2 hs, en una PTOG, normal en el rango de tolerancia, pero superiores a la concentración de GPA tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación a aquellos sujetos NG o NT con glucosa plasmática a las 2 hs inferior a los niveles presentados en ayuno. Esto se asocia a un incremento significativo en la resistencia a la insulina y disminución en la secreción de insulina en el primer caso, así como a una mayor probabilidad de progresión hacia la DM2 y desarrollo de complicaciones macrovasculares (enfermedad coronaria) en dichos sujetos.<sup>25</sup>

En 1997, el concepto de *Glucosa Anormal en Ayuno* (GAA) fue creado como una categoría análoga a la *Intolerancia a la Glucosa* (IG), basada en la determinación

única de la GPA, para enfatizar la existencia de una *zona gris* de riesgo incrementado para el desarrollo de diabetes, y que se ubica entre un nivel *normal* y un nivel de GPA francamente diabética.<sup>30</sup>

Aunque ambas categorías, GAA e IG, se asocian con un mayor riesgo a desarrollar diabetes, evidencias actuales sugieren que ellas pueden obedecer a diferentes mecanismos fisiopatológicos y orientar a diferentes consecuencias o complicaciones; proponiendo que ambas categorías no son equivalentes, atribuyéndole a la GAA una menor sensibilidad como factor predictivo de progresión a diabetes y como causa de morbi-mortalidad cardiovascular, en comparación a la IG.<sup>26-27,31</sup>

Las diferencias fisiopatológicas propuestas para ambas categorías se basan en la falta de similitud en las respuestas secretora y de sensibilidad a la insulina en cada una de las categorías; Del Prato S. y cols.<sup>34</sup>, establecieron en 2001 la importancia de la respuesta de la liberación bifásica de la insulina en la homeostasis de la glucosa, sugiriendo las bases para explicar las diferencias propuestas para los estados pre-diabéticos.

Considerando las anormalidades en la sensibilidad a la insulina y en la función de las células  $\beta$ , estudios recientes han señalado que en la GAA la disminución en la sensibilidad hepatorenal a la insulina asociada con alteraciones en la secreción basal de insulina y en la liberación de insulina en la primera fase postprandial, son las responsables de la hiperglucemia en ayuno, mientras que en la IG, la resistencia periférica a la insulina combinada con alteraciones en la primera y segunda fases postprandial de la liberación de insulina, causan la hiperglucemia postprandial, en respuesta a alteración en los procesos regulatorios de la homeostasis de la glucosa: disminución en la inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática y la asimilación insuficiente de la glucosa a nivel muscular.<sup>26,31,35</sup>

Respuestas alteradas en la liberación de insulina similares a las encontradas en la IG se presentan en la DM2. Es importante reconocer esos cambios fisiopatológicos, ya que ellos puntualizan que la hiperglucemia postprandial o postcarga es diferente de la hiperglucemia en ayuno, y definen además las anormalidades más tempranas que pueden ser detectadas en la práctica clínica.<sup>35</sup>

Con base al mecanismo fisiopatológico anteriormente expuesto, se ha reconocido a la IG como un estado precursor de diabetes, asociado con una elevada morbi-mortalidad, por lo que el reconocimiento de la IG exige la determinación de no utilizar únicamente la prueba de glucosa plasmática en ayuno como herramienta diagnóstica, sino de un adecuado seguimiento mediante el empleo de pruebas complementarias apropiadas, como la PTOG-2hs<sup>4,24,33,36</sup> concluyendo que un diagnóstico y tratamiento oportuno de la IG, mediante la intervención preferentemente con cambios en el estilo de vida, conduce a una reducción considerable en la incidencia de DM2 y de complicaciones cardiovasculares, principal causa de muerte asociada a diabetes.<sup>1,17,24,29</sup> Las alteraciones metabólicas en la fase postprandial, representan marcadores de riesgo de mayor relevancia de lo que anteriormente se consideraba.<sup>29</sup>

## **JUSTIFICACIÓN:**

Ante la discrepancia existente entre diversos autores con respecto a las recomendaciones para los criterios diagnósticos para la diabetes y estados metabólicos intermedios <sup>27-30</sup> propuestas en 1997 por la *Asociación Americana de Diabetes (ADA)*, y a las modificaciones que de ello se generaron en noviembre de 2003, surge la necesidad de evaluar el comportamiento en la población mexicana, entre los diferentes grupos de edad y sexo, en cuanto a prevalencia de la enfermedad se refiere, al utilizar los valores de los nuevos criterios y comparándolos con los anteriormente vigentes, así como de evaluar la utilidad de esta modificación en la identificación temprana de los sujetos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y/o sus complicaciones.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el impacto de la disminución del valor de normalidad de glucosa plasmática en ayuno (de <110 a <100 mg/dL) propuesta en 2003 por la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA), sobre la prevalencia de diabetes y sus estados metabólicos intermedios, en una población de pacientes mexicanos con alta probabilidad de tener diabetes.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- I. Establecer las diferencias entre las prevalencias de diabetes y sus estados metabólicos intermedios, utilizando los criterios de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS)-1999, y de la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA)-2003, en una población de pacientes mexicanos.
  
- II. Evaluar la concordancia entre las categorías de glucosa anormal en ayuno (GAA) e intolerancia a la glucosa (IG), con los nuevos criterios ADA-2003, en una población mexicana de pacientes con sospecha diagnóstica de diabetes.

## **HIPÓTESIS:**

La disminución del punto de corte del límite inferior de las concentraciones normales de la glucosa plasmática en ayuno, propuesta en 2003 por la *Asociación Americana de Diabetes (ADA)*, incrementa la prevalencia de glucosa anormal en ayuno (GAA) y mejora la concordancia entre las categorías de intolerancia a la glucosa (IG) y de GAA.

## METODOLOGÍA:

Para evaluar el impacto de las modificaciones propuestas en 2003 por la ADA sobre la prevalencia de GAA así como en la concordancia entre las categorías de IG y GAA, se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo con resultados obtenidos a través del sistema de información de laboratorio PROA2MIL® del Laboratorio de Referencia Internacional CARPERMOR, en el cual se clasificó y comparó a 2,076 pacientes de acuerdo con sus resultados de GPA y a las 2 horas post-carga de glucosa de 75 g, en todas las PTOG-2hs que en forma consecutiva fueron solicitadas y procesadas en dicho laboratorio durante el período de febrero a diciembre de 2006.

Todas las PTOG-2hs fueron tomadas bajo las mismas condiciones pre-analíticas consistentes en ayuno de los pacientes entre 8 y 12 horas y mediante la colocación de catéter intravenoso Vyalon Becton Dickinson® a través del cual se recolectaron las muestras de sangre venosa, evitando así punciones repetidas. Los pacientes recibieron una carga de glucosa anhidra de 75 g disuelta en 150 mL de agua y las muestras de sangre venosa fueron recolectadas a los 0, 30, 60 y 120 minutos, post-carga de glucosa. Para efectos del estudio, únicamente se analizaron los resultados de la glucemia basal (minuto 0) y a las 2 horas post-carga (120 minutos).

El análisis de las muestras se realizó mediante el método enzimático de referencia (hexocinasa) (*anexo 1*).

Con los datos obtenidos se determinaron y compararon las prevalencias (porcentajes) de diabetes y estados metabólicos intermedios (GAA e IG), a través de los criterios diagnósticos propuestos por OMS-1999, ADA-1997 y ADA-2003.



Para la estimación del índice de concordancia entre las diferentes categorías se empleó el estadístico *kappa* pesada (**Ec. 1, anexo 2**) que permitió evaluar el grado de equiparidad entre los criterios diagnósticos propuestos, en función de la concordancia esperada ( $P_e$ ) (**Ec. 3, anexo 2**) definida como aquella obtenida entre ambas clasificaciones de manera aleatoria; dado que ambos criterios tienen igual número de categorías, se construyó una tabla con los datos obtenidos resaltando las interacciones entre categorías de acuerdo a los diferentes criterios diagnósticos propuestos (OMS-1999, ADA-1997 y ADA-2003) y se calculó el índice de concordancia *k* pesada entre criterios.

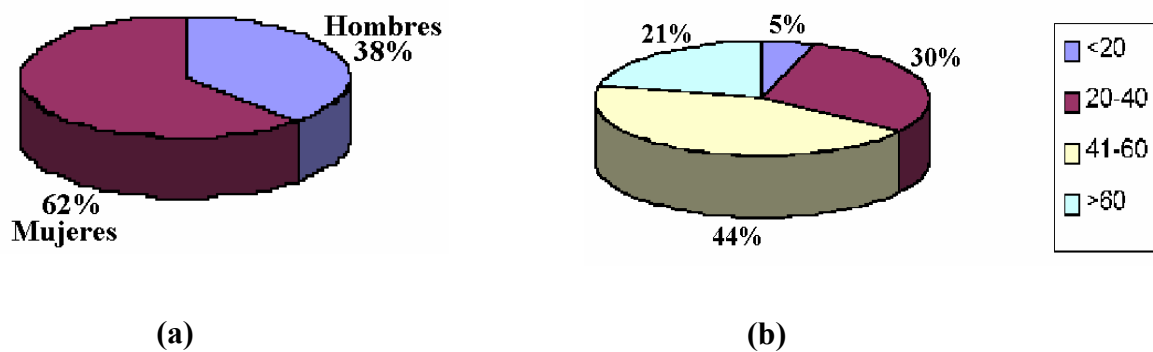
El índice de concordancia *k* pesada verifica que la concordancia observada ( $P_o$ ) (**Ec. 2, anexo 2**) sea mayor que  $P_e$  para considerarla como una concordancia real.<sup>37</sup>

La asignación de pesos a las diferentes clasificaciones (**Ec. 4, anexo 2**) permitió evaluar la importancia relativa entre discordancias intra-categorías, dando el máximo peso a la diagonal principal de las tablas de datos 1 y 2 (**ver tabla 4, anexo 2**) y pesos proporcionalmente menores a las variables fuera de la diagonal principal dependiendo del grado de discordancia.<sup>37,41</sup>

La interpretación del estadístico *k* pesada se realizó mediante la aplicación de *La Bondad del acuerdo de Landis y Koch* (**tabla 5, anexo 2**) en donde un valor igual a 1 implica la concordancia perfecta entre categorías y valores menores a 1 se asocian a concordancias parciales.<sup>38</sup>

## RESULTADOS:

De las 2,076 PTOG-2hs procesadas en los laboratorios CARPERMOR durante el periodo de estudio, fueron excluidas 14 de ellas por no contar con datos completos de los resultados de glucosa basal y/o a las 2 horas post-carga, quedando un total de 2,062 pacientes con curvas de tolerancia que conformaron la población de estudio, los cuales se clasificaron en grupos de acuerdo al sexo y a la edad, obteniéndose que del total de ellos 824 (40%) correspondían al sexo masculino y 1,238 (60%) al sexo femenino (*figura 1a*); en cuanto a edad, fueron agrupados en cuatro categorías, observándose la siguiente distribución: a) menores de 20 años: 103 (5%), b) 20-40 años: 619 (30%), c) 41-60 años: 907 (44%) y d) mayores de 60 años: 433 (21%) (*figura 1b*).



**Figura 1:** Distribución de la población de estudio por (a) sexo y (b) edad.

La clasificación de los pacientes de acuerdo con los criterios de la OMS-1999, considerando como valor diagnóstico las concentraciones de la PTOG-2hs, reveló las siguientes prevalencias de normalidad y alteraciones metabólicas de los carbohidratos: individuos normotolerantes (N): 1,085 (52.6%), intolerantes a la glucosa (IG): 571 (27.7%) y diabéticos (D): 406 (19.7%) (*figura 2*).

Al realizar una primera comparación entre criterios, se consideraron los valores de GPA para reclasificar a los pacientes según los criterios anteriormente establecidos por la ADA-1997, obteniéndose las siguientes prevalencias: individuos normoglucémicos (N): 1,546 (75%), individuos con GAA: 365 (17.7%) y diabéticos (D): 151 (7.3%) (*tabla 1, figura 2*).

		GPA. ADA-1997			
		N	GAA	D	
	OMS-1999	<110 mg/dL	110-125 mg/dL	≥126 mg/dL	Total
N	<140 mg/dL	<b>985</b>	88	12	1,085 (52.6%)
IG	140-199 mg/dL	424	<b>129</b>	18	571 (27.7%)
D	≥200 mg/dL	137	148	<b>121</b>	406 (19.7%)
<b>Total</b>		1,546 (75%)	365 (17.7%)	151 (7.3%)	2,062

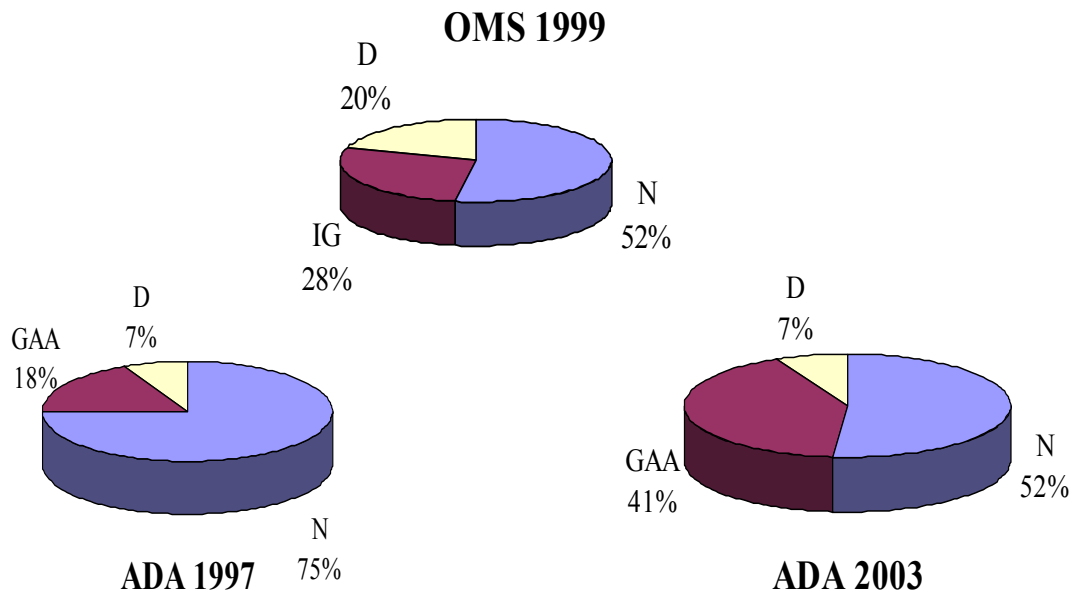
**Tabla 1:** Comparación entre prevalencias según criterios OMS-1999 vs. ADA-1997. (N: normales, GAA: glucosa anormal en ayuno, IG: intolerancia a la glucosa, D: diabetes)

En comparación a las prevalencias obtenidas al aplicar los nuevos criterios ADA-2003: individuos normoglucémicos (N): 1,059 (51.4%), individuos con GAA: 852 (41.3%) y diabéticos (D): 151 (7.3%). (*tabla 2, figura 2*).

		GPA. ADA-2003			
		N	GAA	D	
OMS-1999		<100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL	Total
N	<140 mg/dL	757	316	12	1,085 (52.6%)
IG	140-199 mg/dL	239	314	18	571 (27.7%)
D	≥200 mg/dL	63	222	121	406 (19.7%)
Total		1,059 (51.4%)	852 (41.3%)	151 (7.3%)	2,062

**Tabla 2:** Comparación entre prevalencias según criterios OMS-1999 vs. ADA-2003. (N: normal, GAA: glucosa anormal en ayuno, IG: intolerancia a la glucosa, D: diabetes)

Una comparación gráfica de los datos observados en las tablas 1 y 2 se muestra en la figura 2.



**Figura 2:** Representación esquemática comparativa de las prevalencias según los diferentes criterios. (N: normal, GAA: glucosa anormal en ayuno, IG: intolerancia a la glucosa, D: diabetes)

El análisis de concordancia para la evaluación de las diferencias relativas entre cada par de criterios diagnósticos (OMS-1999 vs. ADA-1997 y OMS-1999 vs. ADA-2003), se realizó mediante la aplicación del estadístico *kappa* pesada, en donde un valor

del coeficiente cercano a uno, es indicativo de una perfecta concordancia, y valores  $<0.6$ , indican una concordancia no significativa entre dos variables <sup>40-42</sup>. La concordancia obtenida entre pacientes según los nuevos criterios ADA-2003 vs. OMS-1999 evaluada mediante el coeficiente *kappa* pesada fue de 0.43260, con un intervalo de confianza al 95% de: 0.43214-0.43305 y una desviación estándar de 0.01054; en comparación a la concordancia observada para los criterios ADA-1997 vs. OMS-1999, donde el coeficiente *k* pesada fue de 0.41365, con un intervalo de confianza al 95% de: 0.41322-0.41409 y una desviación estándar de 0.00998.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados observados, denotan que al disminuir el valor límite inferior de la categoría GAA como fue propuesto por la ADA en 2003, la prevalencia de dicha categoría en la población mexicana estudiada se incrementó en 23.6% (*tablas 1 y 2*), lo cual podría explicarse debido a que aquellos pacientes considerados como normales según los criterios ADA 1997, y cuyos valores de GPA se encuentran entre 100-110 mg/dL, son reclasificados como GAA al aplicar la reducción del punto de corte para dicha categoría, propuesta en 2003 por la misma asociación; incremento que es comparable al observado en estudios realizados en otras poblaciones<sup>17,27,29</sup>. Como consecuencia de los ajustes propuestos a los criterios diagnósticos, se obtuvo también un considerable incremento en el porcentaje de pacientes identificados simultáneamente como GAA e IG (55%), en comparación con aquel obtenido con los criterios ADA 1997 (22.6%).

Por otra parte, los pacientes clasificados como GAA según los criterios ADA-2003 (*tabla 2*), al practicárseles una PTOG-2hs son reclasificados de la siguiente forma: diabéticos: 26.1%, intolerantes a la glucosa: 36.9% y normotolerantes: 37.1% (*tabla 2*); sugiriendo que del 100% de pacientes que son evaluados únicamente a través de una GPA y cuyos valores estén entre 100-125 mg/dL, el 63% de ellos presentarán algún tipo de alteración metabólica de los carbohidratos (diabetes o intolerancia a la glucosa) al realizarles dicha prueba; lo cual concuerda con lo ya planteado por diversos autores<sup>26,31,34</sup>, al sugerir que ambas categorías (GAA e IG), presentan diferentes

mecanismos fisiopatológicos en cuanto a las respuestas secretora y de sensibilidad a la insulina, tratándose de estados metabólicos no equivalentes; lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo, cuando se emplea de manera exclusiva la GPA como prueba diagnóstica.

Como consecuencia de las diferencias fisiopatológicas propias de cada estado metabólico, en el análisis de concordancia realizado entre categorías, el coeficiente  $\kappa$  pesada observado para los nuevos criterios ADA-2003, sólo mejoró ligeramente con respecto a lo observado para los criterios ADA-1997; sin embargo ambos valores de este coeficiente denotan solamente una moderada concordancia (*anexo 2*) entre las categorías de GAA e IG.

Aunque el empleo de la PTOG-2hs como prueba complementaria pueda significar un incremento en el costo del análisis, tal y como fuera sugerido por la ADA<sup>1,18</sup>, su aplicación es importante en función del costo-beneficio en la obtención de un diagnóstico preciso y confiable.

## CONCLUSIONES:

- La modificación propuesta por la ADA en 2003 para disminuir el límite inferior de la categoría de GAA de 110 a 100 mg/dL, incrementa la prevalencia de dicha categoría.
- La nueva definición para GAA propuesta por la ADA (2003) no es útil para identificar todos los casos de intolerancia a la glucosa. Nuestro estudio identificó sólo un poco más de la mitad de estos casos. Sin embargo, el ajuste propuesto en 2003 mejoró la equivalencia entre ambas categorías.
- Del 100 % de los pacientes con niveles de glucosa correspondientes a GAA según los criterios ADA-2003, el 63% de ellos tienen una alteración en el metabolismo de los carbohidratos (diabetes o IG) al aplicarles subsecuentemente una PTOG-2hs.
- De acuerdo con los coeficientes  $k$  pesada observados, una ligera mejoría en la concordancia entre categorías se presenta al disminuir los niveles de GPA de 110 a 100 mg/dL; sin embargo, ésta aún no es suficiente para equiparar las categorías de GAA e IG, y permitir la seguridad de que un diagnóstico de GAA, no excluya la presencia de IG.



- La información obtenida de los coeficientes de concordancia observados en este estudio, es compatible con las aseveraciones de varios autores que sugieren que los estados metabólicos intermedios o prediabéticos (GAA e IG), evalúan condiciones metabólicas diferentes, sustentando con ello sus diferencias en cuanto a riesgo y pronóstico para desarrollar DM2 y/o las diferentes complicaciones asociadas a ella.
  
- La determinación exclusiva de la GPA, no es suficiente como prueba diagnóstica para la definición de diabetes o estados prediabéticos; por lo que ambas GPA y PTOG-2hs, deben ser consideradas pruebas complementarias para el establecimiento de un diagnóstico más certero de diabetes o condiciones metabólicas intermedias.

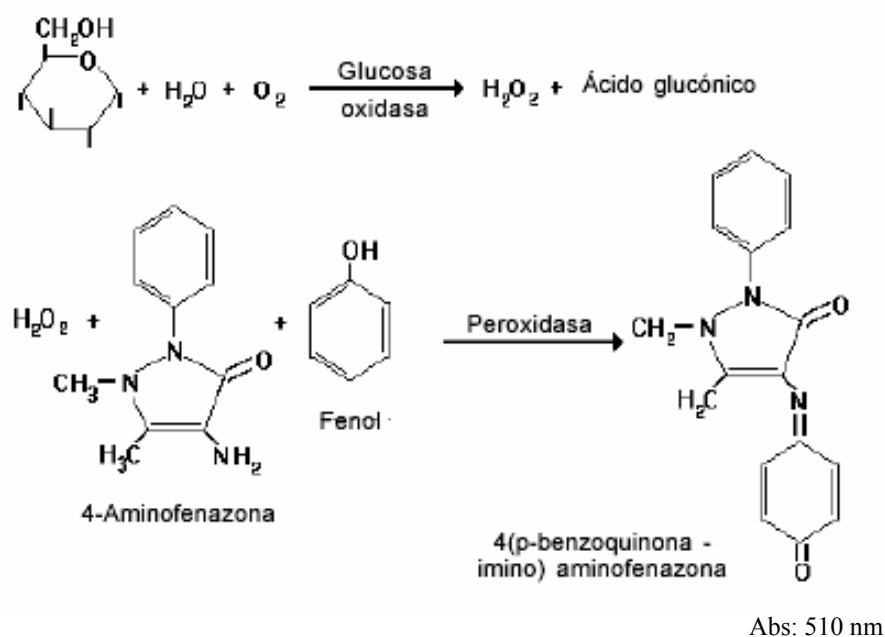
## ANEXOS:

### Anexo 1:

#### Métodos enzimáticos para la determinación cuantitativa de glucosa en líquidos biológicos <sup>21</sup>:

##### a) Glucosa-oxidasa:

El método de glucosa-oxidasa para la determinación de glucosa fue uno de los primeros ensayos en ser aplicados para la evaluación rutinaria de un gran número de especímenes biológicos. En la actualidad debido a sus características analíticas y su bajo costo sigue siendo el método de elección por la mayoría de los laboratorios clínicos.

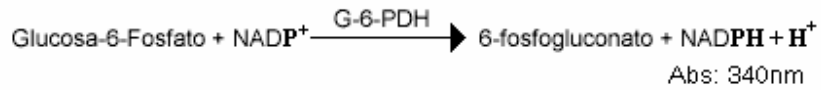


**Figura 3:** Principio del método de reacción de la glucosa-oxidasa

## b) Hexocinasa:

El método de la hexocinasa es actualmente considerado el método de referencia por su elevada especificidad, gran sensibilidad y su excelente precisión y exactitud:

### PRINCIPIO



HK: Hexocinasa

NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

G-6-PDH: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

*Figura 4.* Principio del método de reacción de la hexocinasa

**Anexo 2:**

**Kappa de Cohen** <sup>39-41</sup>:

El estadístico de concordancia, denominado *kappa de Cohen* ( $\kappa$ ), se aplica para relacionar criterios de dos evaluadores con igual número de categorías mutuamente excluyentes y distintas entre criterios. Se construye una tabla por categorías donde se señalan los elementos que simultáneamente corresponden a categorías de ambos criterios.

Criterio A	Criterio B				Total
	1	2	...	q	
1	$n_{11}$	$n_{12}$	...	$n_{1q}$	$n_{1+}$
2	$n_{21}$	$n_{22}$	...	$n_{2q}$	$n_{2+}$
.			...		.
.			...		.
q	$n_{q1}$	$n_{q2}$	...	$n_{qq}$	$n_{q+}$
Total	$n_{+1}$	$n_{+2}$	...	$n_{+q}$	$n$

**Tabla 3.** Distribución de  $n$  elementos por criterios y categorías donde  $n_{21}$  es el número de elementos que corresponden a la categoría 2 del criterio A y al mismo tiempo corresponden a la categoría 1 del criterio B.

La *kappa de Cohen* ( $\kappa$ ), se calcula utilizando la expresión:

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} \quad \text{Ec. 1}$$

donde  $P_o$  (Concordancia observada) y  $P_e$  (Concordancia esperada) están dados por:

$$P_o(w_{i,j}) = \frac{\sum_{i=1}^n w_{i,i} X_{i,i}}{N} \quad \text{Ec. 2}$$

$$P_e(w_{i,j}) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{i,j} X_{i,\bullet} X_{\bullet,j}}{N^2} \quad \text{Ec. 3}$$

y la asignación de peso a la expresión se obtiene de:

$$w_{i,j} = 1 - \frac{|i-j|}{g-1} \quad \text{Ec. 4}$$

La determinación de la desviación estándar esta dada por la expresión:

$$\sigma = \sqrt{\frac{P_e(1+P_e) - \sum_{i=1}^n \frac{\sum_{j=1}^n X_{i,j}}{N} \frac{\sum_{j=1}^n X_{j,i}}{N} \left( \frac{\sum_{j=1}^n X_{i,j}}{N} + \frac{\sum_{j=1}^n X_{j,i}}{N} \right)}{N(1-P_e)^2}} \quad \text{Ec. 5}$$

El grado de concordancia dado por el coeficiente  $\kappa$  es estimado de acuerdo con la siguiente tabla (*La Bondad del acuerdo. Landis y Koch, 1977*<sup>37</sup>):

<b>Coefficiente <i>kappa</i>:</b>	<b>Grado de concordancia:</b>
$\kappa \leq 0.2$	<i>muy pobre</i>
$0.2 < \kappa \leq 0.4$	<i>pobre</i>
$0.4 < \kappa \leq 0.6$	<i>moderado</i>
$0.6 < \kappa \leq 0.8$	<i>bueno</i>
$0.8 < \kappa \leq 1.0$	<i>muy bueno</i>

**Tabla 4.** Coeficiente *kappa* y grado de concordancia

## **ABREVIATURAS:**

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes (*por sus siglas en inglés*)

**AGEs:** Productos finales de glicosilación avanzada (*por sus siglas en inglés*)

**avpp:** Años de vida productiva perdidos

**DM1:** Diabetes mellitus 1

**DM2:** Diabetes mellitus 2

**DMID:** Diabetes mellitus insulino dependiente

**DMNID:** Diabetes mellitus no insulino dependiente

**DPP:** Diabetes prevention program

**ENSA:** Encuesta nacional de salud

**ENSANut:** Encuesta nacional de salud y nutrición 2006

**GAA:** Glucosa anormal en ayuno

**GPA:** Glucosa plasmática en ayuno

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad (*por sus siglas en inglés*)

**IDF:** Federación Internacional de Diabetes (*por sus siglas en inglés*)

**IG:** Intolerancia a la glucosa

**IMC:** Índice de masa corporal

**MODY:** Maturity onset diabetes of the young

**NDDG:** National diabetes data group

**NG:** Normoglucémico

**NT:** Normotolerante

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PTOG-2hs.:** Prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas

**SMNE:** Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Capítulo 1. 2004. *Escrutinio, diagnóstico, evaluación inicial y seguimiento del paciente con diabetes tipo 2*. Revista de Endocrinología y Nutrición 12(2) Supl.1:S8-S14.
2. American Diabetes Association. 2002. *Screening for diabetes. Clinical practice recommendations*. Diabetes Care 25(Suppl 1):S21-S24.
3. Declaración de Acapulco. 2005. *Propuesta de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología para la reducción de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 en México*. Revista de Endocrinología y Nutrición 13(1):47-50.
4. Gómez P.F.J; Aguilar S.C.A.; Rull R.J.A., 2004. *Clasificación y diagnóstico de la diabetes*. En: Diabetes. Actualidades terapéuticas. México. Medicina y mercadotecnia, S.A. de C.V., pp.:1-12.
5. American Diabetes Association. 2006. *Standards of medical care in diabetes-2006*. Diabetes Care 29(Suppl. 1):S4-S42.
6. Vázquez C.C.; Salinas O.S.; Moreno C.K.; Gómez D.R.A.; Rosso J.M.M.; Jiménez V.M.; Argüero S.R. 2003. *Incidencia y factores de riesgo para desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana previamente normoglicémica*. Revista de Endocrinología y Nutrición 11(1):28-33.



7. The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1997. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 20(7):1183-1197.
8. American Diabetes Association. 2004. *Gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care 27(Suppl. 1):588-590.
9. Ríos T.J.M., 2004. *Fisiopatología de la diabetes tipo 2*. En: Diabetes. Actualidades terapéuticas. México. Medicina y mercadotecnia, S.A. de C.V., pp.:29-60.
10. Guzmán J.N.; Madrigal B.E. 2003. *Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus*. Bioquímica 28(2):14-23.
11. Méndez J.D. 2003. *Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus*. Gaceta Médica Mexicana. 139(1):49-55.
12. Ibarra C.E.; Cantú M.R.C. 2003. *Años de vida productiva perdidos por complicaciones crónicas de diabetes mellitus en población económicamente activa*. Revista de Salud Pública y Nutrición , 4(2).Abril-Junio. [En línea] Acceso: [[www.respyn.uanl.mx/iv/2/articulos/avpp.html](http://www.respyn.uanl.mx/iv/2/articulos/avpp.html)] Consultado: 15 Sept. 06
13. Puentes E.; Gómez D.O.; Martínez T. 2006. *Salud: México 2001-2005. Información para la rendición de cuentas*. México, D.F. Dirección General de Evaluación del Desempeño. Subsecretaría de Innovación y Calidad. Secretaría de Salud. 197 p.
14. Ríos T.J.M., 2004. *Epidemiología de la diabetes en México*. En: Diabetes. Actualidades terapéuticas. México. Medicina y mercadotecnia, S.A. de C.V., pp.:13-28.

15. Olaiz F.G.; Rivera D.J.; Shamah L.T.; Rojas R.; Villalpando H.S.; Hernández A.M.; Sepúlveda A.J. 2006. ***Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006***. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública. 132 p.
16. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud. 2000 ***Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 2000***. [En línea]. Acceso: [[http://www.insp.mx/ensa/ensa\\_tomo2.pdf#search='Encuesta%20Nacional%20de%20Enfermedades%20Cr%C3%B3nicas'](http://www.insp.mx/ensa/ensa_tomo2.pdf#search='Encuesta%20Nacional%20de%20Enfermedades%20Cr%C3%B3nicas')]. Consultado: 30 Oct. 2006.
17. Gómez D.R.; Aguilar S.C.A.; Morán V.S.; Barradsa G.R.; Herrera M.R.; Cruz L.M; Kumate J.; Wachter N.H. 2004. ***Lack of agreement between the revised criteria of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children with excess body weight***. Diabetes Care 27(9):2229-2233.
18. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003. ***Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus***. Diabetes Care 26(11):3160-3167.
19. International Diabetes Federation. 2005. ***Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes***. Capítulo 1: Screening and diagnosis. pp.:7-11. [www.idf.org](http://www.idf.org)
20. Bastarrachea R.A.; Laviada M.H.; Vázquez C.C. 2004. ***Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de pre-diabetes***. Revista de Endocrinología y Nutrición 12(2):90-96.
21. Pérez E.M.; Brambila E. 2005. ***Preparación y evaluación de un equipo de reactivos para la determinación de glucosa (glucosa oxidasa/peroxidasa)***. Bioquímica. 30(004):110-117.

22. National Diabetes Data Group. 1979. *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. Diabetes 28 (12):1039-1057.
23. World Health Organization. 1985. *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva. World Health Org., Technical. Report. Series., no. 727.
24. Gómez P.F.J.; Aguilar S.C.A.; López A.J.C.; Pérez J.J.; Guillén P.L.E.; Rull J.A.1998. *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 21(11):1886-1888.
25. Abdul-Ghani M.A.; Williams K.; DeFronzo R.; Stern M. 2006. *Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose*. Diabetes Care 29(7):1613-1618.
26. Novoa F.J.; Boronat M.; Saavedra P.; Díaz-Cremades J.M.; Varillas V.F.; La Roche F.; Alberiche M.P.; Carrillo A. 2005. *Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation*. Diabetes Care 28(10):2388-2393.
27. Borch-Johnsen K.; Colagiuri S.; Balkau B.; Carstensen B.; Ramachandran A.; Dong Y.; Gao W. 2004. *Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia*. Diabetología 47(8):1396-1402.
28. Davidson M.B.; Landsman P.B.; Alexander C.M. 2003. *Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit*. Diabetes Care 26(12):3329-3330.

29. Vaccaro O.; Riccardi G. 2005. *Changing the definition of impaired fasting glucose. impact on the classification of individuals and risk definition.* Diabetes Care 28(7):1786-1788.
30. Genuth S. 2003. *Lowering the criterion for impaired fasting glucose is in order.* Diabetes Care 26(12):3331-3332.
31. Meyer C.; Pimenta W.; Woerle H.J.; Van Haeften T.; Szoke E.; Mitrakou A.; Gerich J. 2006. *Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans.* Diabetes Care 29(8):1909-1914.
32. Perich A.P.; González S.R.M.; Valdés R.E.; Arranz C.M.C. 2002. *Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada. Seguimiento de 18 años.* Revista Cubana de Endocrinología. 13(2):101-108.
33. Hernández Y.A. 2002. *Tolerancia a la glucosa alterada ¿Obligada evolución hacia la diabetes mellitus?.* Revista Cubana de Endocrinología 13(2):99-100.
34. Del Prato S.; Marchetti P.; Bonadonna R.C. 2002 *Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes.* Diabetes 51(Suppl 1):S109-S116.
35. Tuomilehto J. 2002. *Point: A glucose tolerance test is important for clinical practice.* Diabetes Care 25(10):1880-1881.
36. Phillips L.S.; Weintraub W.S.; Ziemer D.C.; Kolm P.; Foster J.K.; Vaccarino V.; Rhee M.K.; Budhwani R.K.; Caudle J.M. 2006. *All pre-diabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dL.* Diabetes Care 29(6):1405-1407.
37. *kappa coefficient.* Agreement statistics main page. [En línea]. Acceso: [<http://ourworld.compuserve.com/homepages/jsuebersax/kappa.htm>].

Consultado: 5 Oct. 2006

38. Landis J.R.; Koch G.C. 1977. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics 33(1):159-174.
39. Gwet K. *Computing inter-rater reliability with the SAS system*. 2002 Series: Statistical methods for inter-rater reliability assessment. No. 3: 1-16
40. *Tests and measures of agreement*. The FREQ Procedure. [En línea]. Acceso: [<http://v8doc.sas.com/sashtml/proc/zeq-comp.htm#z0471584>]. Consultado: 10 Oct. 2006.
41. **Kappa and Maxwell**. StatsDirect Limited. [En línea]. Acceso: [<http://www.statsdirect.com/help/chi.square.tests/kappa.htm>]. Consultado: 27 Sept. 2006.
42. *Zurück zum Glossar (Cohen's Kappa)*. 2005. [En línea]. Acceso: [[http://www.reiter1.com/Glossar/Cohens-Kappa\\_Fleiss-Kappa.htm](http://www.reiter1.com/Glossar/Cohens-Kappa_Fleiss-Kappa.htm)]. Consultado: 27 Sept. 2006.