
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS LEÓN, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Medicina y Nutrición
Laboratorio de Investigación en Metabolismo



Universidad
de Guanajuato

**UTILIDAD DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1c PARA PREDECIR
DISFUNCIÓN DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS Y RESISTENCIA A
INSULINA EN POBLACIÓN MEXICANA SIN DIAGNÓSTICO PREVIO DE
DIABETES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Maestro en Investigación Clínica

P R E S E N T A
RAFAEL RODRÍGUEZ CORTÉS

DIRECTORES DE TESIS
Dra. María de Lourdes Reyes Escogido
D.C. Rodolfo Guardado Mendoza

LEÓN, GTO; MÉXICO. ENERO. 2017

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO, CAMPUS LEÓN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD.

COMITÉ TUTORIAL:

Dra. María de Lourdes Reyes Escogido

Profesor de Tiempo Completo Titular A

D.C. Rodolfo Guardado Mendoza

Investigador Nacional SNI II
Profesor de Tiempo Completo Titular A

Dra. Esmeralda Rodríguez Miranda

Profesor de Tiempo Completo Titular A

Dr. José Antonio De Jesús Álvarez Canales

Investigador Nacional SNI I
Técnico Académico Profesional C



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Departamento de Medicina y Nutrición
División de Ciencias de la Salud
Laboratorio de Investigación en Metabolismo; Campus León.

UTILIDAD DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1c PARA PREDECIR DISFUNCIÓN DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS Y RESISTENCIA A INSULINA EN POBLACIÓN MEXICANA SIN DIAGNÓSTICO PREVIO DE DIABETES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Maestro en Investigación Clínica

P R E S E N T A
RAFAEL RODRÍGUEZ CORTÉS

DIRECTORES DE TESIS
Dra. María De Lourdes Reyes Escogido
D.C. Rodolfo Guardado Mendoza

DEDICATORIA

Primeramente, agradecerle a Dios por ser mi guía e inspiración, además de ser modelo inmenso de perdón, por ser ejemplo más grande de amor en este mundo.

A mis padres: Rafael Rodríguez Hernández y Marina Cortes Ibáñez, gracias por darme un ejemplo de vida, aconsejarme y guiarme en los momentos difíciles, este trabajo no existiera sin su apoyo incondicional, es por ello que este trabajo es para ustedes.

A mis hermanos: Aldo Rodríguez Cortés y Nallely Rodríguez Cortés, por qué juntos formamos parte de una gran familia, gracias por comprender mi forma de ser y por regalarme momentos de alegría durante estos años, a ustedes con afecto.

A mi esposa: Beatriz Rodríguez Díaz, por los momentos agradables que pasamos durante el proceso de mi posgrado, pero sobre todo por la comprensión, la dedicación y el apoyo que me brindaste en el transcurso de esta etapa de mi vida. Te Amo.

A mi hija: Sofía Rodríguez Rodríguez, tu afecto y cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para ti. Aun a tu corta edad, me has enseñado muchas cosas en esta vida. Fuiste mi motivación más grande para concluir con éxito este proyecto de tesis.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Guanajuato, campus León, porque en sus aulas aprendí gran parte del conocimiento, agradecimiento especial al programa de Maestría en Investigación Clínica por aceptarme, porque con ello logré una meta más, pero sobre todo viví nuevas experiencias de vida.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico brindado durante la realización de mis estudios de maestría, con base al programa de Becas Nacionales con número de (CVU/Becario): 669618/594729.

A mis directores de tesis, Dra. María de Lourdes Reyes Escogido y DC. Rodolfo Guardado Mendoza por permitirme realizar este trabajo de tesis bajo su dirección y la dedicación al revisar este proyecto de tesis, por la aportación requerida en conocimiento y experiencia, pero sobre todo por creer en mi desempeño continuo y por el surgimiento de una sólida amistad.

Al laboratorio de investigación en metabolismo, por permitirme realizar mi trabajo experimental y permitirme permanecer gran parte del tiempo en el desarrollo de la investigación, de igual forma a mis compañeros de laboratorio por su valioso apoyo durante mi estancia en la UG. Este trabajo de tesis fue realizado gracias al financiamiento otorgado al Dr. Rodolfo Guardado Mendoza para el proyecto de investigación 1098/2016, titulado “Análisis funcional del microbioma intestinal en pacientes mexicanos con diferentes alteraciones en el metabolismo de la glucosa y su relación con resistencia a la insulina y secreción de insulina” durante la Convocatoria Institucional de Apoyo a la Investigación Científica 2016-2017 de la Universidad de Guanajuato.

A mis profesores de clase, por enseñarnos el hábito del estudio y por compartir sus conocimientos para la formación de mejores profesionales.

A mis compañeros de generación 2016-2017, porque con todos tuve una excelente relación, pero debo destacar el caso de Laura Barchelot y Ángela Castillo para quienes va un agradecimiento especial por la amistad brindada y espero que, en el futuro, la vida nos permita volvernos a encontrar.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS	iv
GLOSARIO	v
ABREVIATURAS	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1 MARCO TEORICO	3
<i>1.1. Generalidades de la diabetes y prediabetes.....</i>	<i>3</i>
<i>1.2. Prevalencia de la Diabetes en México.....</i>	<i>4</i>
<i>1.3. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa.....</i>	<i>6</i>
<i>1.4. Función de la célula beta.....</i>	<i>8</i>
<i>1.5. Resistencia a la insulina.....</i>	<i>10</i>
<i>1.6. Generalidades de la Hemoglobina glucosilada.....</i>	<i>15</i>
<i>1.7. Relación de la insulina, célula β pancreática, glucosa y hemoglobina glucosilada</i>	<i>18</i>
<i>1.7.1. Investigaciones de interes sobre la HbA1c.....</i>	<i>23</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
JUSTIFICACIÓN	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
HIPÓTESIS.....	30

	Pág.
H. ALTERNA:	30
H. NULA:	30
OBJETIVO GENERAL.....	31
OBJETIVOS PARTICULARES	31
CAPITULO 2 MATERIALES Y METODOS	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	33
Criterios de inclusión:	33
Criterios de no Inclusión:	33
Criterios de eliminación:.....	33
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
ASPECTOS ÉTICOS.....	37
PROCEDIMIENTO GENERAL.....	39
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
CAPITULO 3 RESULTADOS.....	43
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	61
PERSPECTIVAS	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
ANEXOS	68

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad de la HbA1c como predictor de la disfunción de las células β pancreáticas y la resistencia a insulina en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes.

Métodos: Estudio de prueba diagnóstica en 455 sujetos voluntarios de 18 - 65 años sin diagnóstico previo de diabetes tipo 2 (DT2); como prueba estándar de oro se les realizó la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), mediciones antropométricas y HbA1c mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); en 308 sujetos se midió la insulina durante la CTOG por quimioluminiscencia para cálculo de secreción de insulina y disfunción de células β pancreáticas ($D\beta$) mediante índice de disposición de insulina (IDI), y resistencia a la insulina (RI) mediante el Índice de Matsuda. El tipo de muestreo fue no probabilístico, de casos consecutivos. En el análisis estadístico se incluyó curva ROC (por sus siglas en inglés Receiver Operating Characteristic), sensibilidad, especificidad y coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: De los 308 participantes a los que se les midió la insulina durante la CTOG, se encontró RI en 172 pacientes (55.8%), con una HbA1c de 5.73 ± 1.08 , en tanto que el grupo sin RI tuvo 5.38 ± 0.51 ; 143 pacientes presentaron $D\beta$ (46.4 %) con un valor promedio de HbA1c de 5.86 ± 1.18 y de 5.34 ± 0.41 para el grupo sin $D\beta$. El área bajo la curva (AUC) de la HbA1c para diagnóstico de RI fue de 0.60 (IC 95 % 0.54–0.66), en tanto que para el diagnóstico de $D\beta$ el AUC fue de 0.65 (IC 95 % 0.59–0.71). Por otro lado, el punto de corte 5.7 % de la HbA1c para detección de prediabetes tuvo una sensibilidad y especificidad de 27.0 % y 85.0 % respectivamente, con un AUC de 0.58 (IC 95 % 0.51–0.64). Por otro lado, para el diagnóstico de DT2, una HbA1c ≥ 6.5 presentó una sensibilidad y especificidad de 27.0 % y 99.0 % con un AUC de 0.77 (IC 95 % 0.69–0.84), en tanto que un valor ≥ 6.0 % tuvo una sensibilidad de 52.0 % y especificidad de 92.0 %.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la HbA1c no es útil para detección temprana de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa (RI, $D\beta$ y prediabetes), siendo una prueba muy poco sensible por lo que podría dejar a muchos pacientes como sanos cuando éstos realmente tengan alteraciones de la glucosa, por lo que probablemente su uso debería limitarse a la confirmación diagnóstica, puesto que presenta una adecuada especificidad, principalmente para diagnóstico de DT2 y para monitorización del control metabólico en DT2.

Palabras clave: HbA1c, células β pancreáticas, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the utility of HbA1c as a predictor of pancreatic β -cell dysfunction and insulin resistance in patients without previous diagnosis of diabetes.

Methods: A diagnostic test study was performed on 455 volunteer subjects aged 18-65 years without previous diagnosis of T2D; the oral glucose tolerance test (OGTT) was used as a gold standard test; anthropometric parameters were obtained and HbA1c was measured by HPLC; in 308 participants, insulin was measured by chemiluminescence for calculation of insulin secretion and pancreatic β -cell dysfunction (β D) by insulin disposition index (DI₀), and insulin resistance (IR) by the Matsuda Index. A non-probabilistic sampling type was used. Data were analyzed by ROC curve, sensitivity, specificity and Pearson's correlation coefficient.

Results: Of the 308 participants with insulin measurements, IR was found in 172 patients (55.8%), with an HbA1c of 5.73 ± 1.08 , whereas the non-IR group had 5.38 ± 0.51 ; 143 patients presented β D (46.4 %) with an average HbA1c value of 5.86 ± 1.18 and 5.34 ± 0.41 for the group without β D. The AUC of HbA1c for the diagnosis of IR was 0.60 (95 % CI 0.54-0.66), whereas for the diagnosis of β D the AUC was 0.65 (95 % CI 0.59-0.71). On the other hand, the cut-off points of 5.7 % of HbA1c for detection of prediabetes had a sensitivity and specificity of 27.0 % and 85.0 %, respectively, with an AUC of 0.58 (95 % CI 0.51-0.64). For the diagnosis of T2D, an HbA1c ≥ 6.5 had a sensitivity and specificity of 27.0% and 99.0 % with an AUC of 0.77 (95 % CI 0.69-0.84), whereas a value of HbA1c ≥ 6.0 % had a sensitivity of 52.0 % and specificity of 92.0 %.

Conclusions: Our findings suggest that HbA1c is not useful for the early detection of alterations in glucose metabolism (IR, β D and prediabetes), being a very little sensitive test and therefore could leave many patients as healthy when they really are having glucose alterations, so its use should probably be limited to diagnostic confirmation, since it presents an adequate specificity, mainly for T2D diagnosis and for monitoring the metabolic control in T2D.

Keywords: HbA1c, pancreatic β cells, insulin resistance.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Secreción de Insulina por la célula β . (Lehninger Albert L. Principios de Bioquímica. 4ª).	8
Figura 2. Historia natural de la diabetes tipo 2. Se observa la secuencia de eventos fisiopatológicos desde la normogluemia hasta DT2, pasando por prediabetes (Guardado Mendoza, R, no publicada).....	9
Figura 3 Glicosilación de proteínas a consecuencia de la hipergluemia crónica.....	17
Figura 3 Factores patogénicos implicados en el deterioro progresivo de la secreción de insulina en DT2. (Ralph A. DeFronzo, 2004)	24
Figura 5. Procedimiento general del estudio	41
Figura 6 Curva ROC para predecir resistencia a la insulina. Presente 173, ausente 137.....	46
Figura 7 Curva ROC de la HbA1c para predecir resistencia a la insulina (peso normal) presente 12, ausente 45.....	47
Figura 8 Curva ROC para predecir resistencia a la insulina (sobrepeso). Presente 60, ausente 57.....	48
Figura 9 Curva ROC de la HbA1c para predecir resistencia a la insulina (sobrepeso) presente 101, ausente 35	49
Figura 10 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de células β . Presente 143, ausente 165.....	50
Figura 11 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de células β (peso normal). Presente 9, ausente 48.	51
Figura 12 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de las células β (sobrepeso). Presente 50, ausente 66.....	52
Figura 13 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de las células β (obesidad). Presente 84, ausente 51.....	53
Figura 14 Curva ROC de la HbA1c para predecir prediabetes. Presente 290, ausente 101.	54
Figura 15 Curva ROC de la HbA1c para predecir diabetes. Presente 66, ausente 391.	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina.....	12
Tabla 2. Cronograma de actividades del proyecto.....	42
Tabla 3 ANOVA del análisis descriptivo de las características clínicas y bioquímicas por grupos en base a su estado glucémico.....	43
Tabla 4 Características clínicas y bioquímicas de los participantes con y sin RI (índice de Matsuda < 3.6).....	44
Tabla 5 Estadísticas de correlación de Pearson (r).....	45

GLOSARIO

A

amilina

Hormona peptídica de 37 residuos secretada por las células beta pancreáticas al mismo tiempo que la insulina. · 3

área bajo la curva

Trazo de la función $f(x)$ y el eje x se puede obtener aproximadamente, dibujando rectángulos de anchura finita y altura f igual al valor de la función en el centro del intervalo · 26

C

carga genética

Número acumulado de genes heredados de la última generación · 3

células β

Tipo de célula del páncreas localizadas en los islotes de Langerhans. Sintetizan y segregan la insulina · 9

clamp hiperinsulinémico

Técnica que permite una mejor determinación de las funciones de las células beta pancreáticas · 13

curva ROC

Constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de un test · 26

D

diabetes

Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o no la utiliza adecuadamente · 3

disfunción de las células β

Capacidad disminuida de las células β para secretar insulina · 3

DT2

Enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre, debido a una resistencia celular a las acciones de la insulina, combinada con una deficiente secreción de insulina por el páncreas · 6

E

enzimas

Moléculas de naturaleza proteica que catalizan reacciones químicas · 10

especificidad

Capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos · 19

G

gen

Estructura que se constituye como una unidad funcional a cargo del traspaso de rasgos hereditarios · 11

glucagón

Hormona peptídica que actúa en el metabolismo del glucógeno · 10

glucólisis

Vía metabólica encargada de oxidar la glucosa con la finalidad de obtener energía para la célula · 10

Glucosa

Carbohidrato o glúcido que está relacionada con la cantidad de azúcar que el organismo es capaz de absorber a partir de los alimentos y transformarla en energía · 3

glucotoxicidad

Efectos adversos que produce la hiperglicemia crónica sobre las estructuras celulares y sus funciones · 3

GLUT4

Proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina · 10

H

HbA1a

tipo de hemoglobina glucosilada correspondiente a la fracción a · 15

HbA1b

tipo de hemoglobina glucosilada correspondiente a la fracción b · 15

HbA1c

Fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida · 17

hiperglucemia

Aumento de la glucosa en sangre por encima de los niveles normales · 6

hiperinsulinismo

Condición que se refiere a niveles altos de insulina en la sangre · 10

hipoglucemia

Disminución de la cantidad normal de glucosa contenida en la sangre · 6

homeostasis

Conjunto de fenómenos de autorregulación · 9

I

incretinas

Serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. · 3

islotos pancreáticos

Son unos acúmulos de células que se encargan de producir hormonas como la insulina y el glucagón, con función netamente endocrina · 7

L

lipotoxicidad

Aumento de los ácidos grasos libres (AGL) - productos de la degradación de los triglicéridos

del tejido adiposo-debido a la falta de insulina o de su acción · 3

P

prediabetes

Niveles de glucosa en la sangre más elevados de lo normal pero no lo suficientemente altos como para diagnosticarlo como diabetes. · 3

S

sensibilidad

Caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos · 19

ABREVIATURAS

HbA1c	Hemoglobina glucosilada A1c
DT2	Diabetes tipo 2
CTOG	Curva de tolerancia oral a la glucosa
Dβ	Disfunción de célula beta
RI	Resistencia a insulina
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
AUC	Área bajo la curva
D_{lo}	Índice de disposición de insulina
CI	Intervalos de confianza
Hb	Hemoglobina
OMS	Organización Mundial de la Salud
GAA	Glucosa de ayuno alterada
ITG	Intolerancia a la glucosa
ENEC	Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas
ENSA	Encuesta Nacional de Salud
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
IDF	Federación Internacional de Diabetes

GLUT 4	Transportador de glucosa tipo 4
ADA	Asociación Americana de Diabetes
IFG	Glucosa de ayuno alterada
NGT	Tolerancia normal a la glucosa
PGA	Productos Finales de Glicación Avanzada
IMC	Índice de Masa Corporal
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
FPG	Glucosa Plasmática en Ayuno
FPI	Ayuno de insulina en plasma
FPG	Ayuno de glucosa en plasma
xGPC	Promedio de glucosa en plasma después de la curva
xIPC	Promedio de insulina después de la curva
AIR	Sensibilidad a la insulina
CIBIUG	Comité de Ética de la Universidad de Guanajuato

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DT2) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, su prevalencia ha aumentado dramáticamente en los últimos años. La etapa temprana de la DT2 se conoce como prediabetes (hiperglucemia intermedia), durante la cual existe un alto riesgo debido a que los niveles de glucosa en sangre son más altos de lo normal, pero más bajos que los umbrales de diabetes. Cada año, un porcentaje considerable de las personas con prediabetes desarrollará diabetes. Por lo tanto, la detección temprana de diabetes y prediabetes con intervenciones apropiadas reducirá el riesgo de complicaciones y mortalidad

Uno de los problemas más relevantes en la detección de la enfermedad es en etapas tempranas en las que aparecen las alteraciones fisiopatológicas como RI y disfunción de las células β pancreáticas ($D\beta$). Se ha propuesto a la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como prueba diagnóstica en etapas tempranas como la prediabetes, pero su utilidad en este sentido ha sido cuestionada (1-3).

Kanat y colaboradores enfatiza que la CTOG es fundamental para la identificación precisa de los sujetos con deterioro de la función de las células β . El estándar de oro utilizado para determinar RI es el Clamp, el cual permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula β pancreática, existen otros índices más sencillos para determinar sensibilidad a la insulina, como la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR) y el índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), que se basan en la cinética de insulina en ayuno, sin embargo, considerando el tipo de estudio de este trabajo se consideró el clamp, que es el estándar de oro para utilizar el índice de Matsuda, para evaluar la sensibilidad fisiológica a la insulina de todo el cuerpo a partir de los datos obtenidos mediante la CTOG

La RI se considera un componente esencial del síndrome metabólico que se presenta en procesos tempranos como la prediabetes; la RI se evaluó mediante el índice de Matsuda indicando presencia o ausencia con punto de corte <3.6 ; para conocer el estado glucémico de los pacientes se utilizó la CTOG.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es ampliamente utilizada como control glucémico en pacientes con diagnóstico de diabetes y refleja el nivel medio de glucosa en sangre durante los últimos 120 días previos a la prueba. El nivel de HbA1c no se ve afectado por factores como la dieta, la infección o el estrés; por lo tanto, puede ser utilizada como predictor de complicaciones crónicas de la diabetes.

Ningún estudio a nuestro conocimiento ha planteado la hipótesis sobre la utilidad de la HbA1c para predecir D β pancreáticas y RI en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes en población mexicana. En el presente estudio se evaluó a la HbA1c como un marcador de RI. Además, se exploró el punto de corte óptimo para diagnosticar RI y D β en población mexicana de diferentes categorías glucémicas.

Capítulo 1

MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades de la diabetes y prediabetes

La OMS define a la diabetes como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no la utiliza eficazmente.

Así mismo la OMS menciona que hay múltiples factores que predisponen a la diabetes como el sedentarismo, la obesidad, la carga genética, la RI, el aumento de la demanda de secreción de insulina, la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, el defecto en la liberación de incretinas y la acumulación de amilina estos factores desempeñan un papel causal en la progresión de la D β pancreáticas, característico de la prediabetes.

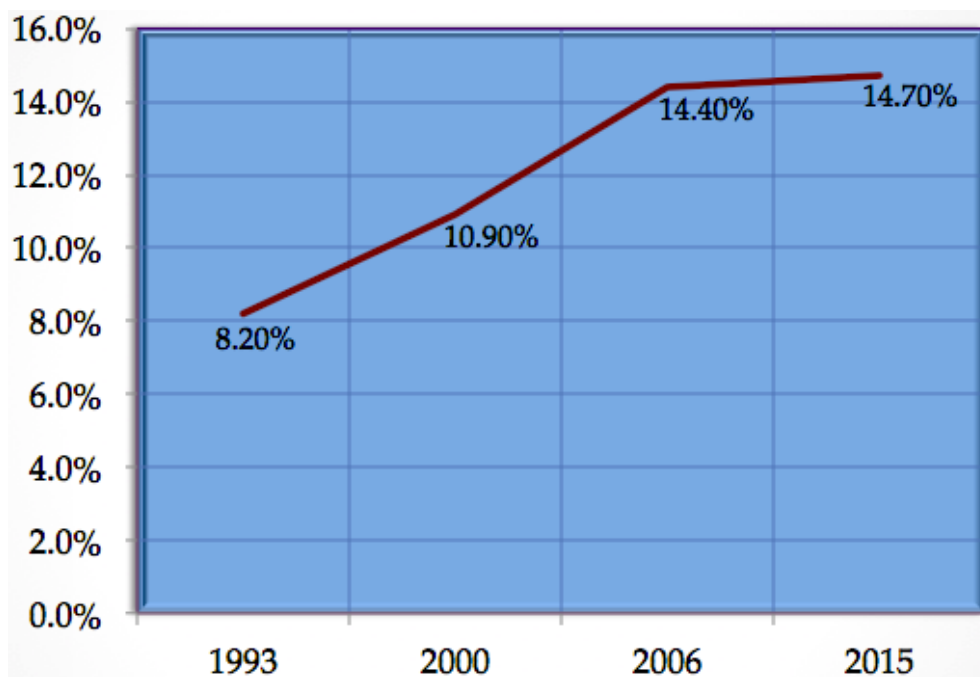
La etapa previa a la aparición de DT2 se conoce como prediabetes, de esta se han descrito algunos subtipos: Glucosa de Ayuno Alterada (GAA), que se identifica por niveles de glucosa en ayuno entre 100 y 125 mg/dl; e Intolerancia a la Glucosa (ITG) con niveles de glucosa entre 140-199 mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de 75g de glucosa, y la diabetes mixta, es aquel individuo que presenta características tanto de diabetes tipo 1 como de la DT2. Por ende, es más difícil de diagnosticar y mucho más difícil de tratar, este tipo de diabetes se puede presentar en cualquier persona, independientemente de la edad. Con los años, los casos de prediabetes se han incrementado de manera significativa.

1.2. Prevalencia de la Diabetes en México

Las cifras mundiales indicaron que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y en 2014 la prevalencia mundial de diabetes fue del 9 por ciento entre los adultos mayores de 18 años.

En México según datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), en 1993 las estadísticas de prevalencia de diabetes eran del 8.2 por ciento. Para el año 2000 la Secretaría de Salud mediante la Encuesta Nacional de Salud (ENSA), indicó una prevalencia de diabetes en México de 10.9 por ciento. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, la prevalencia mostró 14.4 por ciento de los cuales 7.3 por ciento ya tenían conocimiento de padecer la enfermedad y el 7.1 por ciento desconocía su diagnóstico. Finalmente, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2015 mostró una prevalencia nacional de 14.7 por ciento. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 exploró el estado de diversas enfermedades crónicas en México, entre ellas, la diabetes en la población mexicana mayor de 20 años de edad, se encontró que la prevalencia de diabetes en el país fue de 9.4% en 2016, esto en base a un diagnóstico previo de la enfermedad.

Estos datos se pueden observar en la gráfica 1, donde se aprecia la tendencia al alza de la prevalencia la cual entre 1993 y 2015 presenta un incremento del 6.5 por ciento.



Gráfica 1. Prevalencia de Diabetes en adultos en México. Elaboración propia con datos de ENEC (para 1993); ENSANUT (para 2006), ENSA (para 2000), IDF (para 2015).

Se han implementado diversas estrategias para frenar el incremento en la prevalencia, como mantener hábitos de alimentación adecuados, acompañado de ejercicio para mantener niveles de glucosa normales, sin embargo, las campañas de prevención no han sido suficientes o adecuadas, y las cifras siguen en aumento.

1.3. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa

Durante el consumo de glucosa, hay secreción de insulina por el páncreas lo que suprime la producción de glucosa hepática y promueve la utilización de glucosa en los tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo). La OMS define a la hiperglucemia como una cantidad excesiva de glucosa en la sangre; es el hallazgo básico en todos los tipos de diabetes mellitus, cuando no está controlada en sus inicios y aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina, o cuando el organismo no puede utilizar la insulina adecuadamente (4). La RI es un fenómeno en la que, a pesar de los niveles normales o elevados de insulina, el hígado no suprime su producción de glucosa o hay una reducción en la utilización de glucosa por parte de los tejidos periféricos (principalmente el músculo esquelético), lo que eventualmente puede ocasionar hiperglucemia.

Así mismo para la OMS la (DT2) se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina, representa el 90% de los casos de diabetes a nivel mundial (5-7). Desafortunadamente, en la mayoría de los casos, la enfermedad es diagnosticada cuando ya tiene varios años de evolución y ya han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños y adolescentes (8).

El término opuesto es hipoglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos y que es una condición que se caracteriza por niveles bajos de glucosa en la sangre (anormales), usualmente menos de 70 mg/dl, merece su atención puesto que la hipoglucemia puede ser una reacción a la insulina o la inyección de insulina.

Se conocen diferencias importantes en los mecanismos que subyacen a la resistencia a la insulina entre los subtipos de prediabetes (GAA y ITG), ya que la glucosa de ayuno refleja la tasa de secreción hepática de glucosa y en grado variable la secreción de insulina por el páncreas puesto que uno de sus efectos principales es inhibir la producción hepática de glucosa; en cambio, la intolerancia a la glucosa, evalúa la tasa de captación tisular de glucosa en músculo y la capacidad del páncreas para compensar este defecto. Aunque la glucosa es un potente estímulo para los islotes pancreáticos, cuando éstos se exponen a altas concentraciones durante períodos prolongados, se ve una disminución de la secreción de insulina, porque existe un fenómeno tóxico sobre la célula β denominado glucotoxicidad (4).

La $D\beta$ y la RI conducen a la hiperglucemia persistente que caracteriza a la DT2. Por lo tanto, la importancia de los cambios en los niveles de glucosa es indicativo de una secreción alta o baja de insulina.

1.4. Función de la célula beta pancreática

Las células β son un tipo de célula endocrina del páncreas localizadas en los islotes de Langerhans, sintetizan y segregan la insulina, un polipéptido que regula el nivel de glucosa en la sangre, actúa como llave de paso permitiendo que la célula metabolice la glucosa que hay en la sangre y permite a las células disponer del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía, que luego por glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía, Si bien la glucosa es un potente estímulo para los islotes pancreáticos, hay que resaltar que cuando los mismos, se exponen a altas concentraciones durante períodos prolongados, se ve una disminución de la secreción de insulina, porque existe un fenómeno tóxico sobre la célula beta denominado, glucotoxicidad, en la figura 1 se explica la secreción de insulina por parte de la célula β .

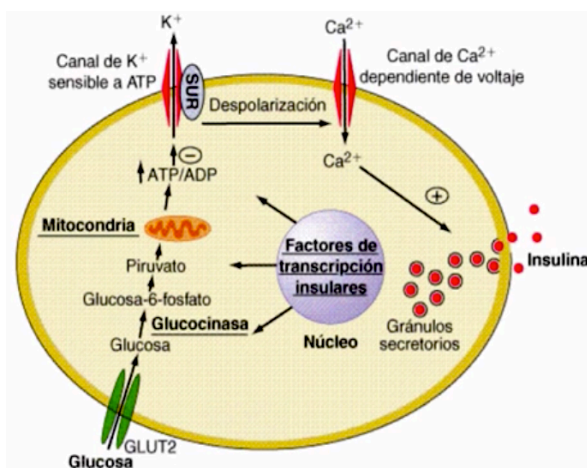


Figura 1. Secreción de Insulina por la célula β .
(Lehninger Albert L. Principios de Bioquímica 4^a.)

El resultado de la disfunción de las células β es la detección inadecuada de glucosa para estimular la secreción de insulina, por lo tanto, las concentraciones elevadas de glucosa prevalecen por encima del rango fisiológico. Es por ello la importancia de la preservación de la función de las células β , que involucra a la señalización de la insulina en las células β y en los tejidos receptores de glucosa los

cuales mantendrán la homeostasis de la glucosa (4, 9).

Se ha reportado en la DT2 una disminución de las células β de más del 60 %, aun así, estas células tratarán de hacer frente a la RI y compensar la demanda de insulina a pesar de la disfunción, obviamente sin el mismo rendimiento, y eventualmente fallarán por completo y junto con otras citotoxicidades como el efecto incretina, lipotoxicidad y glucotoxicidad se desarrollará la DT2, la figura 2 se puede apreciar los momentos aproximados en que van ocurriendo cada uno de los efectos hasta que se desarrolla la DT2. En la prediabetes hay inicios de RI lo que conlleva a una disfunción paulatina de las células β pancreáticas, ocasionando que estas dejen de secretar insulina suficiente y pueda mantener los niveles de glucosa normales.

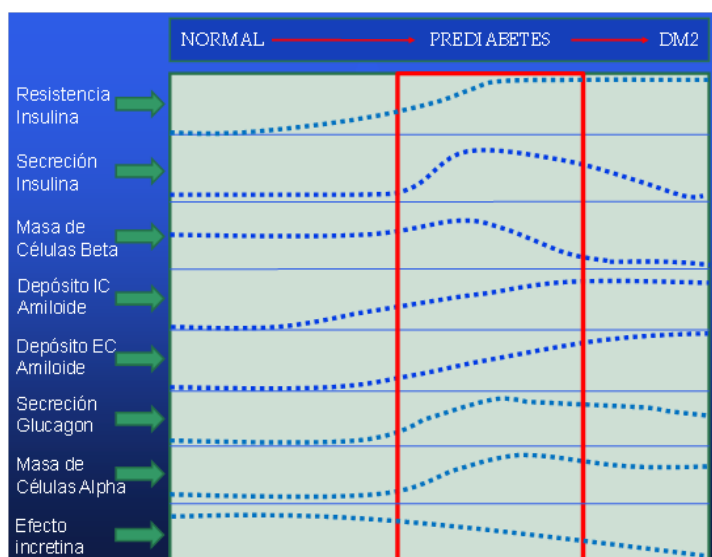


Figura 2. Historia natural de la diabetes tipo 2. Se observa la secuencia de eventos fisiopatológicos desde la normogluemia hasta DT2, pasando por prediabetes (Guardado Mendoza, R, no publicada).

1.5. Resistencia a la insulina

La insulina producida por las células β pancreáticas, es una hormona anabólica por excelencia; permite a las células disponer del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía, de esta manera, mediante glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP. Otro regulador importante de glucosa es el glucagón, el cual actúa cuando el nivel de glucosa disminuye (10).

Se conoce que el hiperinsulinismo es cuando los niveles basales (ayuno) de insulina son mayores de $15 \mu\text{U/mL}$, o cuando se presenta un pico de insulina mayor de $150 \mu\text{U/mL}$ en una de las muestras del rango de tiempo comprendido por la (CTGO) y/o la presencia de niveles mayores de $75 \mu\text{U/mL}$ a los 120 minutos en la CTGO (6). La toxicidad de la glucosa conduce a la disminución progresiva de la secreción de insulina de las células β y tal vez crónicamente a un aumento de la muerte de las mismas (11).

El principal mecanismo de RI en pacientes diabéticos es una alteración del transportador de glucosa que está caracterizada por defectos de la expresión de enzimas intracelulares y de la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (por sus siglas en inglés; GLUT4) (12). La definición clara de RI es la incapacidad de la insulina plasmática en concentraciones normales o elevadas, para metabolizar la glucosa periférica y por ende suprimir la producción hepática de glucosa. Para analizar la etiología de la RI debemos considerar dos aspectos fundamentales: la genética y los factores ambientales.

El hecho de que en las últimas décadas se haya visto un aumento dramático de obesidad y a la par de la RI, hace pensar que el factor ambiental juega un papel fundamental y esto último es debido al incremento de alimentos con alto contenido de carbohidratos y grasa (4).

La RI y la secreción de la misma se alteran en ambos subtipos de prediabetes, pero el patrón de deterioro es diferente. Los sujetos con (GAA) tienen predominantemente RI a nivel hepático y la fase temprana de la secreción de insulina está alterada, mientras que los pacientes con (ITG) tienen RI a nivel periférico, específicamente a nivel de músculo, y defectos graves en la secreción de insulina tanto en la fase temprana (0-30 minutos) como en la tardía (60-120 minutos) (13). Aunque la RI es el factor fisiopatológico inicial, la insuficiencia progresiva de las células β es el principal factor responsable del desarrollo y de la progresión a DT2. Hay evidencia de que la exposición persistente a la glucosa en lugar de estimular la salida de la insulina de la célula β , reduce la expresión de varios genes que son fundamentales en la función normal de la célula β , incluyendo el gen de la insulina (14).

Los métodos de diagnóstico para medir la RI pueden ser por diferentes técnicas, se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una administración de insulina exógena que promueve la captación de glucosa en los tejidos insulino dependientes y, de manera indirecta, a través de la relación glucosa-insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa. En la tabla 1 se observan las diferentes alternativas diagnósticas de RI y sus principales características (15).

Tabla 1. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina.

TIPO DE MÉTODO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Métodos indirectos	Metodológicamente más sencillos que los directos.	Moderada correlación con el clamp.
Insulina plasmática en ayuno	Sencillez.	Variabilidad según el desarrollo puberal, pobre correlación con el clamp.
Índice de HOMA	Moderada a buena correlación con el clamp.	Puntos de corte muy variables según la población estudiada.
Índice de QUICKI		Puntos de corte no disponibles.
Índice Matsuda- DeFronzo	Buena correlación con el clamp.	Múltiples muestras sanguíneas, colocación de un catéter intravenoso.
Métodos directos	Medida más confiable de RI	
Clamp hiperinsulinémico euglicémico	Estándar de oro para evaluar sensibilidad a la insulina.	Complejos invasivos, difíciles de realizar en población pediátrica. No son apropiados para usarse en estudio poblacionales grandes o en la práctica clínica de rutina.
Clamp hiperglicémico	Estándar de oro para evaluar secreción a la insulina.	
FSIVGT modelo mínimo	Evaluar sensibilidad tisular y secreción de insulina.	

HOMA= homeostasis Model Assessment. QUICKI= quantitative insulin sensitivity check index. FSIVGT= frequently sampled intravenous glucose tolerance test.

El índice HOMA propuesto por Mathews y colaboradores en 1985, con punto de corte de 2.8, es uno de los métodos más utilizado para diagnosticar RI en la población general. Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno; su desventaja es que indica principalmente RI a nivel hepático, y no a nivel sistémico.

Otro método ampliamente utilizado en la determinación de RI es el índice cuantitativo de la insulina (por sus siglas en inglés, QUICKI) basado en modelo logarítmico que se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno (16).

Resulta interesante comentar que los dos modelos anteriormente descritos no hacen distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica.

La relación entre las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno simplemente reflejan el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por retroalimentación entre la célula β y el hígado.

Por otro lado, está la prueba estadística conocida como índice de Youden el cual fue sugerido por William J. Youden en 1950, se utiliza en conjunto con una curva ROC, para informar del rendimiento de una prueba de diagnóstico en forma dicotómica. El índice de Youden se define para todos los puntos de una curva ROC, y el valor máximo del índice se puede usar como un criterio para seleccionar el corte óptimo o punto de partida, cuando una prueba de diagnóstico da un valor numérico en lugar de un resultado dicotómico. El índice se representa gráficamente como la altura sobre la línea de probabilidad, y también es equivalente al área bajo la curva subtendido por un único punto de funcionamiento.

Aunque la CTGO se utiliza principalmente para evaluar tolerancia a la glucosa, se han desarrollado índices para medir sensibilidad a la insulina con mediciones obtenidas de la CTGO. En 1999, Matsuda y DeFronzo propusieron un índice de sensibilidad a la insulina obtenido a partir de las determinaciones de glucosa e insulina derivadas de una CTGO. Este método se conoce como índice Matsuda-DeFronzo o índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISI-Compuesto), este índice ha reportado niveles de correlación aceptables con el clamp hiperinsulinémico en adultos ($r = 0.73$) y el punto de corte propuesto por ellos para población estadounidense es de < 3.0 . Abdul-Ghani y colaboradores (2009) propusieron un punto de corte 4.5 en adultos, valor útil para predecir la aparición de DT2 en un futuro. Pero sin aplicación en el diagnóstico, solamente para fines de investigación.

El estándar de oro para el diagnóstico de resistencia a la insulina es la técnica del clamp. Se trata de una técnica muy compleja e invasiva que sólo se realiza con fines de investigación y no en la práctica clínica. Sin embargo, permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula β a la glucosa, dos variantes de esta técnica han sido descritas: el clamp hiperinsulinémico, que nos permite cuantificar la utilización global de glucosa bajo un estímulo de hiperinsulinemia y el clamp hiperglucémico, que nos permite medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia. El clamp hiperinsulinémico se basa en el concepto de que, bajo concentraciones constantes

de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino-dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante.

El propósito del clamp es aumentar la concentración de insulina en 100 $\mu\text{U/ml}$ sobre su valor basal y mantener constante la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dL mediante ajustes periódicos en una infusión de glucosa. Durante la realización del clamp es indispensable alcanzar un periodo de por lo menos 30 minutos donde la variación entre las cifras de glucosa sea menor al 5%; usualmente esto se logra durante los últimos 30 minutos del clamp y este lapso se conoce como "periodo de estabilidad". El inconveniente o desventaja es que es una técnica costosa y se requiere de personal entrenado y equipamiento adecuado (17).

Cabe destacar que, el índice HOMA correlaciona en menor medida que el índice de Matsuda con el estándar de oro que es el Clamp para el diagnóstico de resistencia a la insulina; el índice de Matsuda es considerado como una de las mejores herramientas en la investigación para evaluar la resistencia a la insulina.

1.6. Generalidades de la hemoglobina glucosilada

La hemoglobina es una proteína que posee una función importante en el organismo, esta proteína se encuentra dentro de los eritrocitos y se encarga del transporte gaseoso a nivel sanguíneo, tiene la capacidad de trasladar el O_2 hacia los tejidos y el CO_2 hacia los pulmones, específicamente a nivel de los alvéolos para que se produzca el proceso de hematosis (intercambio gaseoso), por cada gramo de hemoglobina se transporta 1,34 ml de O_2 ; cada eritrocito debe contener normalmente un valor de 27 a 32 picogramos de hemoglobina (10).

Existen 3 tipos de hemoglobinas presentes en los glóbulos rojos de los adultos:

1. Hemoglobina A: Está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β , esta es la más importante y es producida en un 97% en el adulto, comienza la síntesis de este tipo de hemoglobina en la 9ª semana de gestación y va a aumentar su producción exponencialmente (10).
2. Hemoglobina A2: Está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas δ , esta se encuentra en menor proporción a nivel adulto, tanto así, que solo representa el 2 a 3% de la hemoglobina en el adulto, alcanza estos valores a partir del primer año de vida.
3. Hemoglobina F: Esta hemoglobina es la que se encuentra en proporción más disminuidas con respecto a la hemoglobina A2, está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas γ , representa apenas menos del 1% en el adulto.

Es importante comprender el porqué de la hemoglobina A (HbA), presenta la característica de poderse combinar con azúcares, convirtiéndose en glicohemoglobina (HbA1). Dependiendo del azúcar que incorpore, se obtienen las diferentes subfracciones conocidas como hemoglobinas menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), La glicación de la hemoglobina (Hb) es un proceso que se produce en el

interior del hematíe, con una pared celular libremente permeable a las moléculas de monosacáridos. Una de las limitaciones la HbA1c para el diagnóstico de diabetes es el recambio de eritrocitos durante procesos como la hemólisis, la pérdida de sangre, o la terapia con eritropoyetina las cuales afectan el resultado de a prueba (18). Cuando se elevan los niveles de glucosa en torrente sanguíneo la HbA1c puede registrar dichos valores en un periodo de 120 días previos a la prueba, esto con base a la vida media de los eritrocitos, es importante mencionar que dichos registros de la glucosa deben de ser francos, es decir, se deben registrar valores altos en todo momento como los registrados con pacientes que presentan ya la DT2, para que la HbA1c sufra cambios al momento de ser medida. Es por ello, que la comprensión del proceso de glicación de la hemoglobina es crucial para dimensionar los alcances de la HbA1c.

A lo largo del proceso de glicación entre la cadena β de la hemoglobina A y la glucosa, se pueden distinguir tres etapas: La etapa inicial, con una tasa de reacción rápida, donde se produce la condensación de la proteína con el azúcar, formándose la base de Schiff, y conformando la unión del grupo amino terminal de la HbA con la glucosa, para formar un intermediario carbinolamina que posteriormente se deshidratará. En la segunda etapa se conoce como reordenamiento de la estructura de la base de Schiff, la aldimina sufre una reestructuración del doble enlace del tipo Amadori, formándose Cetoamina o HbA1c estable. Este complejo estable es el que se determina habitualmente a nivel de laboratorio. En esta etapa la tasa de reacción es mucho más lenta. En la tercera etapa se le conoce como transformaciones complejas del producto de Amadori, los productos de Amadori poseen un grupo carbonilo que puede seguir reaccionando con otros grupos amino. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle, los productos de Amadori pueden seguir dos vías: una es la deshidratación y reordenamiento del producto de Amadori, tanto en condiciones oxidativas como en no oxidativas, la segunda vía es por reacción de compuestos carbonílicos o dicarbonílicos altamente reactivos con grupos funcionales amino, tiol y guanidino, ambas vías conducen, de manera irreversible y más lenta a la formación de un complejo y heterogéneo compuesto estable, llamado Productos

Finales de Glicación Avanzada (PGA ó AGEs, por sus siglas en inglés: Advanced Glycation End-products), estructuras generalmente coloreadas pardo amarillento y/o fluorescentes que resultan del entrecruzamiento con otras proteínas o con otras zonas de la misma proteína, figura 5 (3, 19).

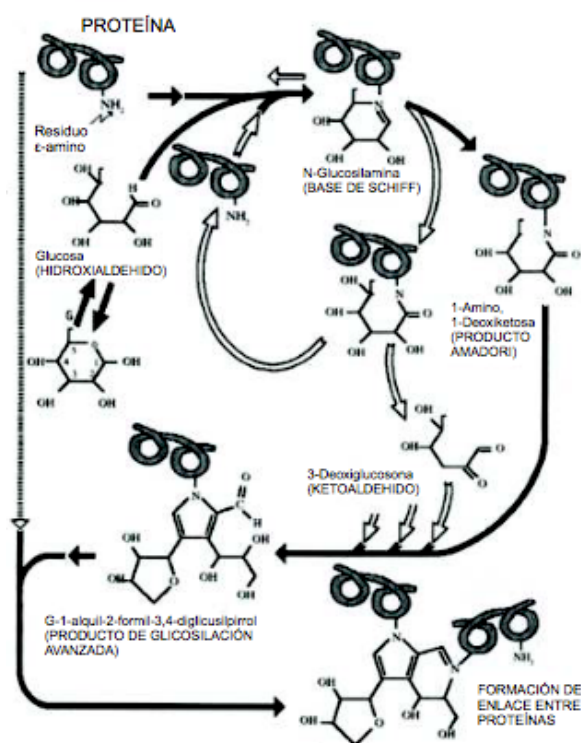


Figura 3 Glicosilación de proteínas a consecuencia de la hiperglucemia crónica.
Fuente: Boletín Escuela de Medicina Pontificia, (1998;27:52-55).

La HbA1c, es una prueba clínica que permite conocer el promedio de los niveles de glucosa en la sangre durante los últimos 3 a 4 meses, lo que corresponde al tiempo de vida de los eritrocitos, los valores de la HbA1c no proporcionan información sobre los niveles de glucosa en sangre a diario; por lo tanto, es necesario realizar mediciones frecuentes de glucosa para el control de la diabetes (18).

En 2009, la HbA1c se empezó a utilizar como una prueba de diagnóstico para la diabetes, debido a las ventajas que presenta entre las que destacan su estabilidad

y baja variación de valores en un mismo sujeto, además se afecta poco por perturbaciones agudas en los niveles de glucosa, las cuales pueden ser causadas por enfermedades, además de que no se requiere de un periodo de ayuno para su determinación. Los factores que pueden interferir con su determinación son: transfusiones de sangre recientes, anemias crónicas (déficit de hierro, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, drepanocitosis, paludismo, pérdida de sangre crónica, o alguna otra condición que cause muerte prematura de las células rojas). Asimismo, niveles de HbA1c más altos de lo esperado se relacionan con un mayor tiempo de vida del hematíe (sujetos esplenectomizados, con deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico) (8).

Las técnicas para determinar la HbA1c son:

1. Electroforesis e isoelectroenfoque; Es una técnica para la separación de moléculas según la movilidad de estas en un campo eléctrico. La separación puede realizarse sobre la superficie hidratada de un soporte sólido (p. ej., electroforesis en papel de acetato de celulosa), a través de una matriz porosa (electroforesis en gel), o bien en disolución (electroforesis libre). Dependiendo de la técnica que se use, la separación obedece en distinta medida a la carga eléctrica de las moléculas y a su masa (10).
2. La cromatografía de intercambio iónico: En ella se emplea una resina de intercambio iónico, la cual puede estar cargada positivamente (intercambiadora de aniones) o negativamente (intercambiadora de cationes) al agregarse la muestra que se desea purificar las partículas cargadas contrariamente a la resina se unen a ella y son retenidas, las partículas cargadas igualmente a la resina son rechazadas. La elución de las partículas según su carga se consigue modificando el pH del solvente hasta igualarlo a su punto isoelectrónico.

3. La Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC): Es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica, es la técnica validada para la determinación de HbA1c en investigación científica, en el área clínica es utilizada en menor medida por el costo de reactivos que implica y no resulta costoso para laboratorios que brindan servicios al público en general. En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en HPLC es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria, no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de la muestra y es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. Con una fase móvil líquida interactiva, otro parámetro se encuentra disponible para la selectividad, en adición a una fase estacionaria activa además la HPLC ofrece una mayor variedad de fases estacionarias, lo que permite una mayor gama de estas interacciones selectivas y más posibilidades para la separación.

La detección de diabetes usando la HbA1c ofrece ventajas potenciales sobre la glucosa en ayunas o las pruebas de tolerancia oral a la glucosa. Las recomendaciones actuales desaconsejan el uso de HbA1c para el cribado, pero las propiedades de la prueba pueden variar sistemáticamente entre las poblaciones, de acuerdo con la prevalencia y el riesgo de la diabetes (5).

Un estudio en pobladores australianos y pueblos de las islas del Estrecho se demostró una alta sensibilidad 73% y especificidad 98% en la detección de la diabetes utilizando un punto de corte de la glucosa de ayuno en plasma de 126 mg/dL criterio tomado de la Asociación Americana de Diabetes (por sus siglas en

inglés, ADA) (19).

Tales resultados son consistentes con los valores de sensibilidad mayores que los típicos observados para otras poblaciones de alto riesgo, incluyendo las islas del Pacífico y de los pueblos tailandeses (20).

1.7. Relación de la insulina, célula β pancreática, glucosa y hemoglobina glucosilada.

La prediabetes, típicamente definida como niveles de glucosa en sangre por encima de lo normal pero por debajo de umbrales de diabetes, es un estado de riesgo con alta probabilidad de evolucionar a diabetes (21), un dato importante que la ADA menciona es que el 70 % de las personas con prediabetes eventualmente desarrollarán diabetes (14).

Por lo anterior una discusión sobre la patogénesis de la DT2 debe comenzar con una revisión de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el estado basal o pos-absorción aproximadamente 10-12 h durante la noche y después de la ingestión de una típica comida mixta (21).

Aproximadamente el 50 % de todo el uso de glucosa se consume en el cerebro, que es independiente de insulina, otro 25 % de la eliminación de glucosa ocurre en el área esplácnica (hígado más tejido gastrointestinal), que también es independiente de insulina, el restante 25 % de glucosa es al estado de post-absorción que tiene lugar en los tejidos dependientes de insulina, principalmente músculo y, en menor medida, tejido adiposo. Casi el 85 % de producción de glucosa endógena se deriva del hígado, y el 15 % restante es producido por el riñón, es por ello que la glucogenogénesis y la gluconeogénesis contribuyen igualmente a la producción de la tasa basal de glucosa hepática (21, 22).

Ahora bien, la glucogénesis es la ruta anabólica por la que tiene lugar la síntesis de glucógeno, este proceso se lleva a cabo principalmente en el hígado, y en menor medida en el músculo, el proceso es estimulado por la hormona insulina, secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas y es inhibida por su contrarreguladora, la hormona glucagón, secretada por las células α de los islotes de Langerhans del páncreas, que estimula la ruta catabólica llamada glucogenólisis para degradar el glucógeno almacenado y transformarlo en glucosa y así aumentar la glicemia (10).

Debe enfatizarse que, a pesar de que la respuesta de insulina en plasma es aumentada en términos absolutos al principio del desarrollo de la DT2, esto no significa que la función de las células β sea normal. La célula β responde a un incremento en la insulina plasmática por un incremento en glucosa en plasma y esta respuesta está modulada por la gravedad de resistencia a la insulina, es decir, cuanto más severa sea la resistencia a la insulina, mayor será la respuesta a la insulina. Cuando se traza este índice de función de célula β contra la concentración de glucosa en plasma durante 2 horas en la CTOG, la pérdida del 60 % al 70 % de la función de las células β se puede apreciar en individuos con intolerancia a la glucosa. De hecho, las personas normotolerantes a la glucosa en el tercio superior de la tolerancia a la glucosa ya se ha perdido el 50 % de función de células β (21).

Estudios en parientes de primer grado de pacientes con DT2 y en gemelos han proporcionado pruebas contundentes de la base genética de la disfunción de las células β . También se ha demostrado que la secreción alterada de insulina es un rasgo de herencia en familias finlandesas con DT2 con evidencia de un locus de susceptibilidad en el cromosoma 11p15,5 (IDDM2) (21). Los estudios que usan diferentes índices para medir la función de las células β , han informado que estos parámetros presentan valores severamente anormales referente a la secreción de insulina en personas con prediabetes teniendo una disminución del 80 % de las células β y conforme avanza la enfermedad este porcentaje se agranda. Esta observación es compatible mediante estudios de autopsia que informaron una disminución del 50 % en el volumen de células β entre aquellos con valores de glucosa dentro del rango de alternación de glucosa en ayuno (IFG) (23).

Otros estudios han mostrado que existe una reducción del 20 % al 40 % en la masa de células β en pacientes con DT2 con mucho tiempo de evolución, estos estudios sugieren que las nuevas formaciones de islotes de los conductos exocrinos se reducen en los individuos diabéticos. En modelos animales de diabetes, se ha observado una reducción de la neogénesis de los islotes y que las células β se ven afectadas por la acelerada apoptosis (21).

Como lo demuestran los estudios con mediciones repetidas de los niveles de glucosa, sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, el desarrollo de diabetes a partir de la tolerancia normal a la glucosa (NGT) es un proceso continuo. Si la secreción de insulina fuera capaz de compensar perfectamente la resistencia a la insulina, no se observarían cambios en los niveles de glucosa. Esto significa que, por definición, la disfunción de las células β está ya presente en la fase de prediabetes. Sin embargo, la función de las células β no se puede caracterizar únicamente sobre la base de la secreción de insulina sin la consideración de la resistencia a insulina. La célula β responde a un aumento dado en el nivel de glucosa con un aumento dado en secreción de insulina que está condicionada a la sensibilidad de la insulina de todo el cuerpo. De acuerdo a este concepto, la relación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina es hiperbólica; y está descrita por una constante, el índice de disposición la cual es una medida de secreción de insulina después de tener en cuenta el grado subyacente de resistencia a la insulina que es mayor para individuos normales y menor para individuos con prediabetes y diabetes (23).

Algunos de los factores patogénicos implicados en la alteración de la secreción de insulina y en el deterioro progresivo de la función de la célula β es la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, figura 4. Una buena dieta, terapia con insulina, sulfonilureas o metformina, conduce a una mayor secreción de insulina (21). Por lo tanto, las intervenciones para prevenir la progresión a DT2 deben retrasar o prevenir la insuficiencia de células β (23).

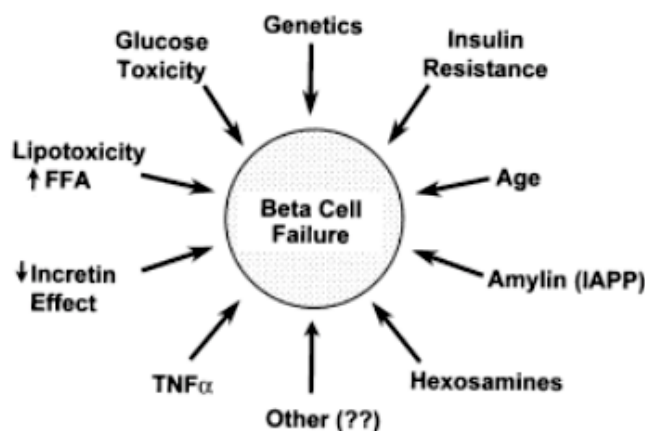


Figura 4 Factores patogénicos implicados en el deterioro progresivo de la secreción de insulina en DT2. (Ralph A. DeFronzo, 2004)

Por todo lo anterior y debido a los criterios actuales de diagnóstico de DT2, la hemoglobina A1c es ampliamente utilizada como prueba para estimar el grado del control glicémico, y racionalmente para el diagnóstico de DT2. El punto de corte de la hemoglobina A1c para prediabetes es 5.7 %, con una sensibilidad de 39 al 45 % y especificidad de 81 al 91 % para GAA y predicciones de ITG (14). Sin embargo, en un estudio realizado en Puerto Rico (1, 16), se concluyó que la HbA1c tiene baja concordancia con los criterios de glucosa. La especificidad y la sensibilidad fueron bajas para diagnosticar prediabetes y, mostró especificidad para identificar a los participantes con diabetes, sin embargo, presentó poca sensibilidad (1).

1.7.1. Investigaciones de interés sobre la HbA1c

Actualmente hay pruebas convincentes de que la DT2 es una enfermedad caracterizada por una disminución constante de la calidad de la homeostasis de la glucosa, con un aumento progresivo de la glucosa en plasma y los niveles de HbA1c en el transcurso del tiempo (19).

Un estudio importante realizado en la Universidad de Arabia Saudita por Borai y colaboradores en 2011, mostró que la HbA1c se encuentra fuertemente asociada con el índice de sensibilidad a la insulina en NGT ($r=-0.65$) que en IFG ($r=-0.48$), por

lo cual concluyeron que la HbA1c se puede utilizar como un marcador simple y fiable de la resistencia a la insulina en adultos NGT con sensibilidad relativamente alta a la insulina (24).

En la Universidad de Nuevo México, se evaluó a 218 adultos asintomáticos con riesgo de desarrollar DT2. Se les determinaron los valores de HbA1c y CTOG para el diagnóstico de prediabetes. El estado del homeostasis de la glucosa se asignó como no diabetes ($A1c < 5,7\%$), prediabetes ($A1c \geq 5,7\% - < 6,4\%$) y DT2 ($A1c \geq 6,4\%$). Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años y al menos con uno de los siguientes antecedentes: familiares con diabetes, antecedentes de diabetes gestacional, etnia hispana, raza no caucásica u obesidad. Los resultados mostraron que la HbA1c es discordante con la CTOG entre sujetos hispanos, así también con los sujetos de nuevo México para el diagnóstico de prediabetes. El uso exclusivo de HbA1c para designar el estado glucémico resultó en una mayor prevalencia de prediabetes entre los hispanos y los de nuevo México (25).

Otro estudio tuvo como objetivo evaluar el valor diagnóstico de la glucemia en ayuno, 2-h post carga de glucosa en plasma, así como la HbA1c en la detección de la diabetes y la prediabetes, y determinar el punto de corte de HbA1c en el diagnóstico de la diabetes y prediabetes en una población china. El tamaño de la muestra fue una población de 7,611 individuos de 40 años o más, que no tenían antecedentes de diabetes. Sus resultados fueron que la prevalencia de la diabetes y la prediabetes de reciente diagnóstico fue de 12.71 % y 29.39 %, respectivamente. En los participantes con diabetes de reciente diagnóstico, el área bajo la curva fue de 0.836 para glucosa plasmática en ayuno, 0.933 para la glucosa de 2-h en plasma y 0,806 para la HbA1c; mientras que, para la prediabetes, estos valores fueron de 0,802, 0,928 y 0,689. Concluyeron que la $HbA1c \geq 6.3\%$ y entre el 5,8 % y el 6,2 % fueron los valores de corte óptimos para el diagnóstico de la diabetes y prediabetes (26).

Referente a México se realizó un estudio por parte del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo

XXI, que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social. Realizaron un estudio de prueba diagnóstica cuya población de estudio fueron pacientes de 10 a 16 años de edad con diagnóstico de sobrepeso u obesidad $IMC \geq 85$ % (6). Se les realizó toma de muestra sanguínea, para evaluar la glucosa plasmática, HbA1c y CTOG con una carga de glucosa anhidra vía oral a dosis de 1.75 g/kg, con un máximo de 75 g. Incluyeron a un total de 109 pacientes, respecto a las variables bioquímicas la media de la HbA1c fue de 5.73 ± 0.90 %, la glucosa plasmática en ayuno 102.12 ± 58.53 mg/dL y la glucosa plasmática tomada dos horas después de la carga oral fue de 109.18 ± 32.91 mg/dL. Se evaluó la HbA1c como criterio diagnóstico de diabetes con el punto de corte recomendado (≥ 6.5 %), se encontraron 12 pacientes, es decir, el 11 % de la muestra con diabetes; sin embargo, solo en tres pacientes se confirmó el diagnóstico por CTOG (6).

Para el diagnóstico de diabetes, la sensibilidad y la especificidad de la HbA1c en la población fue de 12.5 y 89.9 %, respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 10.65 % y un valor predictivo negativo (VPN) de 14.28 %, con un área bajo la curva de 0.547. Con base en esta misma representación gráfica pudieron estimar que el mejor punto de corte para la HbA1c era de 5.45 %, con una sensibilidad de 62.5 %, una especificidad de 57.1 %, un VPP de 2.53 % y un VPN de 33.3 %. De acuerdo con la curva ROC, el mejor punto de corte de HbA1c para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa, al compararla con el estándar de oro (CTOG), fue de 5.35 % con una sensibilidad 80.5 %, una especificidad de 32.5 %, pero con un VPP de 1.61 y VPN de 64.1 %. Concluyeron que La sensibilidad de la HbA1c como prueba diagnóstica fue del 12.5 % con una especificidad del 89.9 %, un valor predictivo positivo del 10.65 %, un valor predictivo negativo del 14.28 % con un área bajo la curva de 0.511, lo que indica la poca eficiencia de esta prueba en el diagnóstico de diabetes (6).

Dong-Lim Kim y colaboradores, en 2016 evaluaron la tasa de diagnóstico de la diabetes utilizando la GPA, la glucosa plasmática a las 2 horas (2h PG) de la ingesta oral de 75g de la glucosa (CTOG), y los niveles de HbA1c, además de las características fisiopatológicas y factores de riesgo que dan lugar a la diabetes en pacientes con prediabetes. Se evaluaron a 236 participantes que tenían, se midieron los niveles de glucosa en ayuno, a los 30 y 120 minutos, así como los niveles de insulina, los datos clínicos de resistencia, y secreción a la insulina de las evaluaciones se compararon mediante índices de acuerdo con el nivel de glucosa en ayuno. Los resultados que lograron fueron para los 236 sujetos, 97 (41,1%) presentaban DT2 y 102 (43,2%) con prediabetes. La tasa de diagnóstico de DT2 por cada uno de los criterios individuales fue 56,7%, 53,6% y 84,5% para la glucosa plasmática en ayuno (FPG), HbA1c, y glucosa en plasma de 2 horas (2h PG), respectivamente.

Se utilizaron dos criterios para el diagnóstico de diabetes, 72,2% de los pacientes con DT2 fueron identificados por glucosa plasmática en ayuno y HbA1c, mientras que el 100% fueron identificados por glucosa plasmática en ayuno y glucosa en plasma de 2 horas (2h PG), y 91.7% fueron identificados por 2h PG y HbA1c. Concluyeron que se sugiere la realización de la CTOG para pacientes con glucosa plasmática en ayuno ≥ 110 mg/dL o HbA1c $\geq 6.1\%$ puesto que ayuda a reclasificar su estado de tolerancia a la glucosa y evaluar el riesgo de progresar a diabetes (27).

La HbA1c podría tener utilidad para la detección temprana de las alteraciones fisiopatológicas que dan origen a la DT2, como son la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β pancreáticas; sin embargo, la mayoría de los estudios sobre la HbA1c se han enfocado en evaluar su utilidad diagnóstica tanto en prediabetes como en DT2, pero no se ha analizado la utilidad que podría tener para la detección de estas alteraciones fisiopatológicas; que de mostrar utilidad, podría ser utilizada para la detección de pacientes en etapas tempranas de la historia natural de la enfermedad (24, 27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DT2 es causada por una deficiencia de insulina y una resistencia a su efecto en los tejidos periféricos, lo que conduce a un aumento de los niveles de glucosa fuera de la célula, altas concentraciones de glucosa pueden aumentar la glicación de las proteínas comunes, tales como la hemoglobina, formando HbA1c (18).

Muchos de los pacientes que son resistentes a la insulina, presentan un aumento en la secreción de las células β pancreáticas con el fin de satisfacer la demanda creciente de insulina. Sin embargo, cuando la compensación de las células β falla, la DT2 se desarrolla. Entender los mecanismos de esta teoría de compensación de respuesta, es de fundamental importancia para dilucidar la fisiopatología de la DT2 y sus implicaciones para el tratamiento de la enfermedad (28).

La DT2 constituye una de las patologías crónicas que más ha afectado a la población mexicana, actualmente se recomienda la medición de HbA1c como criterio diagnóstico para prediabetes y diabetes. Sin embargo, pocos estudios han explorado su relación con aspectos fisiopatológicos de la enfermedad, y la evaluación de la utilidad de la HbA1c en población mexicana para detectar etapas tempranas en alteraciones en el metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina y disfunción de células β) en pacientes sin diagnóstico previo de DT2.

JUSTIFICACIÓN

La diabetes se ha convertido en estos últimos años en una epidemia que afecta alrededor de 347 millones de personas en el mundo, más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios, en 2030 las muertes por diabetes podrían duplicarse, de acuerdo a predicciones de la OMS.

El seguimiento del estado glucémico se ha considerado la piedra angular del tratamiento de la diabetes, los resultados del monitoreo se utilizan para evaluar la eficacia de la terapia y para guiar los ajustes en el estilo de vida, para lograr el mejor control posible de la glucosa, las pruebas más comunes utilizadas actualmente para este fin son glucosa plasmática y la HbA1c (18).

Desafortunadamente aún no se cuenta con un marcador genético para establecer el diagnóstico de la DT2, y por lo tanto tenemos que confiar en las pruebas basadas en puntos de corte que han sido validadas a través de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos (29).

Aunque la resistencia a la insulina es el fenómeno fisiopatológico inicial, la disfunción de las células β pancreáticas, es el principal factor responsable del deterioro en la tolerancia a la glucosa, y en conjunto con la glucotoxicidad-lipotoxicidad son los responsables de la destrucción de las células β pancreáticas.

Los estudios que existen sobre este punto, han tenido tamaños de muestra pequeños en referencia al tamaño de muestra de nuestro estudio y son principalmente enfocados a prediabetes. No existen umbrales formalmente aceptados para definir a individuos con resistencia a la insulina y/o disfunción de las células β , mediante la HbA1c. La identificación de marcadores tempranos de resistencia a la insulina y disfunción de las células β , sería útil para una detección temprana y prevención oportuna.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es útil la HbA1c para predecir la disfunción de las células β pancreáticas y la resistencia a insulina en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes?

HIPÓTESIS

H. ALTERNA: La HbA1c es útil para predecir la disfunción de las células β pancreáticas y la resistencia a la insulina en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes.

H. NULA: La HbA1c no es útil para predecir la disfunción de las células β pancreáticas y la resistencia a la insulina en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si la HbA1c es útil para predecir la disfunción de las células β pancreáticas y la resistencia a la insulina en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Reconocer a pacientes con diferentes alteraciones en el metabolismo de la glucosa
2. Conocer los valores promedio de HbA1c en pacientes con diferentes alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Establecer los puntos de corte para RI y D β , con base en parámetros derivados de la

Establecer puntos de corte de la HbA1c para diagnosticar resistencia a la insulina y deficiencia de células β pancreáticas.

Conocer el AUC de la prueba propuesta para identificar RI y D β

Evaluar la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte de la prueba.

Analizar la correlación entre la HbA1c con la RI y la D β , mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Capítulo 2

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Prueba diagnóstica.

Universo de estudio:

Individuos mexicanos mayores de edad, del estado de Guanajuato

Población de estudio:

Adultos mexicanos de entre 18 a 65 años que acudan al laboratorio de investigación en metabolismo de la Universidad de Guanajuato, campus León, sin diagnóstico previo de diabetes.

Tamaño de muestra:

Considerando un nivel de significancia del 95% y un poder de estudio del 80%. Se requiere para este estudio un mínimo de 104 pacientes, siendo estos 52 sin resistencia a la insulina (individuos sanos) y 52 con resistencia a la insulina (individuos enfermos). Tal cálculo se realizó con la fórmula de tamaño de muestra para estudios de pruebas diagnósticas:

$$N = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{[\pi_1(1-\pi_1)]} + Z_{1-\beta} \sqrt{[\pi_2(1-\pi_2)]} \right\}^2}{\delta^2}$$

Donde:

π_1 = Sensibilidad prueba conocida

π_2 = Sensibilidad prueba nueva

Tipo de muestreo:

No probabilístico, de casos consecutivos.

Lugar de estudio:

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Investigación en Metabolismo de la Universidad de Guanajuato, campus León.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Adultos (hombres y mujeres) mexicanos de 18 a 65 años de edad.
- Participantes aparentemente con normoglucemia y normotolerancia a la glucosa.
- Participantes sin diagnóstico conocido de prediabetes o diabetes tipo 2.
- Personas que deseen participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con sobrepeso u obesidad de origen endócrino (Síndrome de Cushing).
- Pacientes con disfunción tiroidea.
- Pacientes que estén consumiendo medicamentos que alteren el metabolismo de la glucosa (Esteroides, hipoglucemiantes orales).
- Pacientes con diagnóstico previo de diabetes gestacional.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Deseo voluntario del participante de abandonar el estudio.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE	
Variable:	HbA1c
Nivel de medición:	Cuantitativo
Unidad de medición:	Porcentaje (%)
Definición conceptual:	Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos y brinda los valores promedio de glucosa de los 120 días previos a la prueba.
Definición operacional:	Fue cuantificada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), es la técnica validada para investigación.

VARIABLE DEPENDIENTE	
Variable:	Resistencia a Insulina
Nivel de medición:	Nominal-dicotómica
Unidad de medición:	Presente o ausente
Definición conceptual:	Alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la Insulina. En términos fisiológicos se refiere a una inadecuada captación de la glucosa dependiente de insulina por parte de los tejidos, en especial del hígado, músculo y tejido adiposo.
Definición operacional:	<p><u>Presente:</u> Cuando el valor del índice de Matsuda es <3.6, esto de acuerdo al punto de corte del percentil 25 para nuestra población.</p> <p><u>Ausente:</u> Cuando el valor del índice de Matsuda sea ≥ 3.6, esto de acuerdo al punto de corte del percentil 25 para nuestra población.</p> <p>Es evaluado por el índice de Matsuda con los valores de glucosa e insulina durante la CTOG mediante la siguiente fórmula:</p> $\text{Índice de Matsuda} = \frac{10000}{\sqrt{(FPI * FPG) * (xGPC * xIPC)}}$ <p>Dónde: FPI= El ayuno de insulina en plasma, se expresa como uU/mL. FPG= El ayuno de glucosa en plasma, se</p>

	expresa como mg/dL xGPC= Promedio de la glucosa en plasma después de la CTOG xIPC= Prom. de la insulina después de la CTOG.
VARIABLE DEPENDIENTE	
Variable:	Disfunción de las células β pancreáticas
Nivel de medición:	Nominal dicotómica.
Unidad de medición:	Presente o Ausente.
Definición conceptual:	Células del páncreas localizadas en los islotes de Langerhans. Sintetizan y segregan la insulina suficiente para mantener los niveles de glucosa normales.
Definición operacional:	<p><u>Presente</u>: Cuando existe disfunción de la célula β, y el valor del índice de disposición oral es <1.31, esto de acuerdo al punto de corte del percentil 25 para nuestra población.</p> <p><u>Ausente</u>: Cuando no existe disfunción de la célula β, y el valor del índice de disposición oral es ≥ 1.31, esto de acuerdo al punto de corte del percentil 25 para nuestra población.</p> <p>Se determina mediante la utilización de los valores de glucosa e insulina de la CTOG por las fórmulas: índice de disposición de insulina: Índice insulinógeno: $(\Delta i \text{ 0-30}) / (\Delta g \text{ 0-30})$ Índice de disposición oral: $(AIR) \times (1/\text{insulina})$ Dónde: AIR=Sensibilidad a la insulina</p>

Otras Variables: edad, género, IMC, circunferencia de cintura, grasa corporal, obesidad, glucosa basal, triglicéridos, colesterol total, CTGO.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron presentados con estadística descriptiva, medias y desviación estándar, así como tablas y gráficas, las distribuciones de los datos siguió un patrón de normalidad, las variables numéricas de dos grupos, se analizaron con una prueba t de Student para muestras independientes. Para comparar las diferencias entre más de dos grupos, se utilizó ANOVA. Para evaluar la utilidad de la HbA1c para predecir la RI y D β se determinó la curva ROC, sensibilidad y especificidad. Para evaluar la correlación entre variables numéricas se usó el coeficiente de correlación por Pearson. Se consideró como significativo el valor de $p < 0.05$, y para el análisis de todos los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Una vez que el paciente fue informado sobre el estudio y aceptó participar en el mismo, se solicitó la firma del consentimiento informado, respetando siempre la confidencialidad de la información, la autonomía y la no maleficencia, basado en una amplia y profunda información referente a su participación en la investigación, considerando su capacidad y respetando los grupos vulnerables.

Estableciendo disposiciones especiales para la protección de los derechos y el bienestar de estas personas, con una supervisión muy estrecha de su cumplimiento por parte del Comité de Ética de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG) que han de evaluar el protocolo y dar seguimiento al cumplimiento de los aspectos éticos.

Para la realización de la presente investigación se han consideraron las normas éticas, el Reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la salud y las Normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

El presente protocolo fue aprobado por el comité institucional de bioética en la investigación de la Universidad de Guanajuato y se encuentra registrado con código **CIBIUG-P40-2016**, (Anexo 2).

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

La elaboración de este proyecto contó con la factibilidad de los recursos humanos, materiales y financieros necesarios para que se pueda realizar en tiempo y forma (Financiamiento otorgado al Dr. Rodolfo Guardado Mendoza por la Convocatoria de Investigación Científica 2016-2017, y por la Convocatoria de Cátedras De Excelencia 2015 de la Universidad de Guanajuato), y se desarrolló en el Laboratorio de Investigación en Metabolismo de la Universidad de Guanajuato, División de Ciencias de la Salud, Campus León.

PROCEDIMIENTO GENERAL

La captura de pacientes fue de los diferentes proyectos que se realizan en el Laboratorio de Investigación en Metabolismo (UG), para dicho proceso se requiere la firma del consentimiento informado (Anexo 1).

Posteriormente se realizó las pruebas de laboratorio correspondientes, comenzando por la CTOG, que consiste en citar a los pacientes con un ayuno de 8-12 hrs, se le tomaron los valores de la glucosa basal, enseguida, se administró vía oral 75 g de glucosa, seguido de toma de muestras sanguíneas cada 30 minutos, durante dos horas posteriores a la ingesta, por el método de venoclisis; se determinó la concentración de glucosa en suero por medio del método enzimático. Con base en los valores de glucosa de ayuno y a las 2h de la curva, se definió el estado metabólico de la glucosa en los participantes, considerando como normoglucémicos y normotolerantes a la glucosa, aquellos que presentaron niveles de glucosa en ayuno < 100 mg/dl y a las 2 hrs de la carga oral de glucosa niveles < 140 mg/dl.

La función de las células β , se determinó mediante diferentes índices derivados de la curva de tolerancia a la glucosa a partir de diferentes parámetros que miden la secreción de insulina con el Incremento del área bajo la curva para la secreción de insulina durante los primeros 30 minutos de la CTOG, este dato fue ajustado para el grado de resistencia a la insulina para obtener lo que se conoce como índice de disposición de insulina que es el parámetro más confiable para evaluar la función de las células β .

La determinación de la HbA1c se realizó por HPLC. Los valores de referencia que se consideraron fueron: HbA1c < 5.7 % Valor normal, HbA1c de 5.7 a 6.4 %; Prediabetes, y HbA1c ≥ 6.5 %; Diabetes. Para fines de nuestro análisis fue considerado como una variable cuantitativa.

Como siguiente paso la medición de la HbA1c mediante HPLC; método cuya sensibilidad es 97.8% y las características son: el rango de medición del equipo de 4

-15 % de HbA1c, excelente desempeño analítico con resultados altamente precisos y reproducibles, aún en muestras almacenadas en congelación -80°C , no se alteran los resultados por las hemoglobinas inestables, la calibración por esta técnica presenta buena linealidad, los valores de referencia considerados son: Valor normal (no hay diabetes): menos de 5.7 %, Prediabetes: 5.7 a 6.4 %, Diabetes: 6.5 % o más; aunque para fines de nuestro análisis fue considerado como una variable cuantitativa.

Es importante aclarar que solamente fue una medición de los parámetros antes mencionados, y a pesar de que se han sugerido algunos puntos de corte para definir RI con base en el índice de Matsuda, así como para la detección de $D\beta$ mediante el índice de disposición de insulina, para el diagnóstico clínico, y por recomendación propia del mismo Prof. Masafumi Matsuda (inventor del Índice de Matsuda) se tomaron en cuenta los valores que se encuentran por debajo del percentil 25 para definir RI y $D\beta$, respectivamente, en la figura 5 se muestra en un esquema el procedimiento general de la investigación.

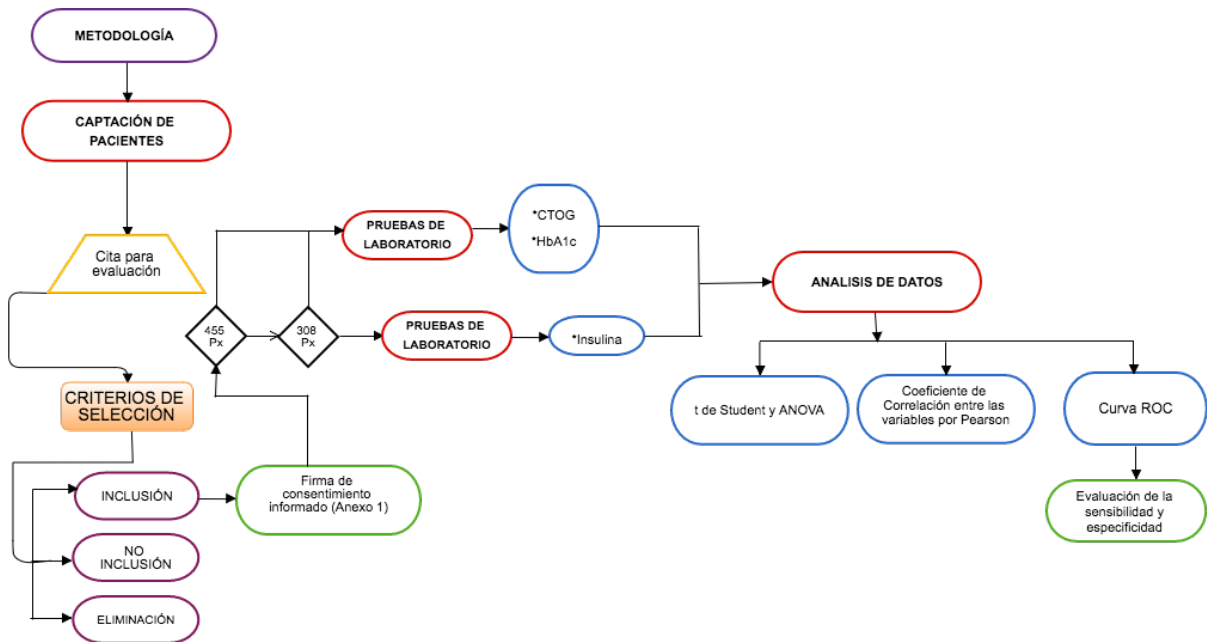


Figura 5. Procedimiento general del estudio

Capítulo 3

RESULTADOS

Se incluyeron en total 455 participantes sin diagnóstico previo de DT2, a los que se les realizó CTOG y medición de HbA1c, sin embargo, la medición de insulina durante la CTOG se realizó sólo en 308 participantes. En la tabla 3 se muestra el análisis descriptivo de las características clínicas y bioquímicas por grupos en base a su estado glucémico (normoglucemia, prediabetes y diabetes).

Tabla 3 ANOVA del análisis descriptivo de las características clínicas y bioquímicas por grupos en base a su estado glucémico.

Variable	Normoglucemia	Prediabetes	Diabetes	p
	NG n = 101	PD n = 288	DT2 n = 66	
Edad (años)	38.81 ± 13.39	44.93 ± 13.09	50.18 ± 11.13	< 0.001
IMC (kg/m ²)	27.68 ± 6.04	29.96 ± 5.91	32.51 ± 6.54	< 0.001
Circunferencia de cintura (cm)	86.89 ± 16.62	93.91 ± 14.55	97.81 ± 20.14	< 0.001
Porcentaje de grasa (%)	31.95 ± 10.06	35.14 ± 9.09	39.60 ± 7.59	< 0.001
Glucosa 0' (mg/dl)	90.26 ± 6.26	103.91 ± 8.25	136.30 ± 41.80	< 0.001
Glucosa 30' (mg/dl)	139.67 ± 21.98	163.14 ± 25.60	215.80 ± 51.36	< 0.001
Glucosa 60' (mg/dl)	139.19 ± 33.56	174.51 ± 37.10	264.17 ± 60.18	< 0.001
Glucosa 90' (mg/dl)	121.46 ± 30.33	157.46 ± 36.44	270.31 ± 68.30	< 0.001
Glucosa 120' (mg/dl)	109.99 ± 19.54	142.21 ± 28.35	255.35 ± 72.20	< 0.001
Hb1Ac (%)	5.34 ± 0.37	5.43 ± 0.48	6.45 ± 1.56	< 0.001
Índice de Matsuda	5.81 ± 3.45	3.78 ± 2.34	3.06 ± 2.50	< 0.001
HOMA-IR	2.24 ± 1.82	3.29 ± 2.27	4.81 ± 3.71	< 0.001
QUICKI	0.36 ± 0.04	0.33 ± 0.03	0.32 ± 0.04	< 0.001
Respuesta rápida a la Insulina	1.45 ± 2.41	1.03 ± 0.95	0.64 ± 1.19	0.013
HOMA-B	138.74 ± 102.80	114.78 ± 78.48	74.87 ± 56.79	< 0.001
Sensibilidad a la Insulina	0.16 ± 0.11	0.12 ± 0.08	0.12 ± 0.10	0.017
Índice de disposición de insulina	2.24 ± 0.76	1.45 ± 0.51	0.64 ± 0.31	< 0.001
Índice insulinogénico	0.17 ± 0.24	0.11 ± 0.12	0.07 ± 0.13	< 0.001
Colesterol Total	186.29 ± 37.06	190.89 ± 37.56	191.74 ± 36.80	0.666
Triglicéridos	130.66 ± 76.55	178.04 ± 87.67	196.55 ± 98.55	< 0.001

(n = número de muestras). Los valores se expresan como media ± desviación estándar, el p valor fue obtenido por el análisis de ANOVA. valores de p en la última columna indican diferencias significativas excepto para el colesterol. Se tomó una significancia de p valor < 0.05.

Resultados

En la tabla 4 se muestran las características clínicas y bioquímicas de estos 308 participantes, divididos de acuerdo a la presencia de RI (< 3.6 del índice de Matsuda).

Tabla 4 Características clínicas y bioquímicas de los participantes con y sin RI (índice de Matsuda < 3.6).

Variable	Resistencia a Insulina		(p)
	presente n = 172	ausente n = 136	
Edad (años)	46.23 ± 12.34	44.29 ± 13.94	0.197
IMC (kg/m ²)	31.59 ± 5.98	27.69 ± 5.37	< 0.001
Circunferencia de cintura (cm)	96.74 ± 15.16	89.46 ± 13.50	< 0.001
Glucosa 0' (mg/dl)	112.46 ± 28.54	100.08 ± 11.60	< 0.001
Glucosa 30' (mg/dl)	178.03 ± 40.34	157.61 ± 30.66	< 0.001
Glucosa 60' (mg/dl)	196.57 ± 56.02	162.77 ± 47.14	< 0.001
Glucosa 90' (mg/dl)	182.93 ± 66.73	147.21 ± 47.89	< 0.001
Glucosa 120' (mg/dl)	165.38 ± 66.20	138.76 ± 42.90	< 0.001
Hb1Ac (%)	5.73 ± 1.08	5.38 ± 0.51	0.001
Índice de Matsuda	2.29 ± 0.82	6.17 ± 2.67	< 0.001
HOMA-IR	4.73 ± 2.65	1.59 ± 0.66	< 0.001
QUICKI	0.31 ± 0.02	0.36 ± 0.03	< 0.001
Sensibilidad a la insulina	1.13 ± 1.23	0.92 ± 1.46	0.176
HOMA-B	146.95 ± 89.88	69.72 ± 41.16	< 0.001
Índice de disposición de insulina	1.22 ± 0.58	1.75 ± 0.71	< 0.001
Índice insulinogénico	0.08 ± 0.10	0.15 ± 0.19	< 0.001

(n = número de muestras). Los valores se expresan como media ± desviación estándar para cada grupo formado con Índice Matsuda < 3.6, para indicar presencia o ausencia de resistencia a la insulina. Valores de p en la última columna indican diferencias significativas excepto para la edad y sensibilidad a la insulina. Las diferencias estadísticas están en negrita < 0.05. IMC: índice de masa corporal; Circunferencia de cintura; Porcentaje de grasa corporal; Glucosa basal; Glucosa 30'; Glucosa 60'; Glucosa 90'; Glucosa 120'; Hb1Ac: Hemoglobina glucosilada; Índice de Matsuda; HOMA-IR: QUICKI; HOMA-B: modelo homeostático para la funcionalidad de la célula beta; Índice de disposición de insulina, índice insulinogénico.

En la tabla 5 se muestra la correlación entre los principales parámetros evaluados: HbA1c, índice de Matsuda, índice de disposición de insulina e índice insulinogénico, y los diferentes parámetros de la curva de tolerancia a la glucosa (glucosa 0, 60 y 120 min), triglicéridos, colesterol total, insulina basal, secreción de insulina, HOMA-IR, HOMA-B, (IMC), grasa corporal, circunferencia de cintura y edad. Se encontró una correlación estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional, entre la HbA1c y el índice de disposición de insulina ($r = -0.391$, $p <$

0.01), así como también la glucosa basal presenta una correlación estadísticamente significativa, moderada y directamente proporcional con la HbA1c ($r= 0.699$, $p < 0.01$); el IMC presentó una correlación estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional con el índice de Matsuda ($r= - 0.363$, $p < 0.01$).

Tabla 5 Estadísticas de correlación de Pearson (r).

Medición	Hb1Ac (%)	Índice de Matsuda	Índice de disposición de insulina	Índice insulinogénico
Hb1Ac (%)	1	-0.160**	-0.391**	-0.122*
Glucosa 0' (mg/dl)	0.699**	-0.255**	-0.537**	-0.134*
Glucosa 60' (mg/dl)	0.568**	-0.284**	-0.695**	-0.344**
Glucosa 120' (mg/dl)	0.639**	-0.235**	-0.652**	-0.207**
Triglicéridos (mg/dl)	-0.019	-0.249**	-0.217**	-0.056
Colesterol total (mg/dl)	0.091	-0.130*	-0.009	-0.041
Insulina basal (mIU/mL)	0.064	-0.678**	-0.380**	-0.277**
Secreción de insulina	-0.215**	-0.531**	0.240**	0.052
HOMA-IR	0.318**	-0.658**	-0.487**	-0.293**
HOMA-B	-0.180**	-0.522**	-0.071	-0.193**
IMC (Kg/m ²)	0.183**	-0.363**	-0.326**	-0.109
Grasa corporal (%)	0.198**	-0.312**	-0.287**	-0.088
Circunferencia de cintura (cm)	0.160**	-0.290**	-0.269**	-0.106
Edad (años)	0.171**	-0.126*	-0.188**	-0.064

Los valores de p se expresan como: ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Curva basal; Curva 60; Curva 120; Sensibilidad a la insulina; HOMA-B: Modelo homeostático para la funcionalidad de la célula β , IMC: índice de masa corporal; Porcentaje de grasa corporal; Circunferencia de cintura; edad; Hb1Ac: Hemoglobina glucosilada; Índice de Matsuda; Índice de disposición de insulina; Índice insulinogénico.

Al realizar el análisis de curva ROC se encontró que la HbA1c tuvo un AUC: 0.60 (IC 95 % 0.54–0.66) para el diagnóstico de RI, y el punto de corte de 5.7 % de la HbA1c presentó una Sensibilidad de 33.5 % y Especificidad de 81.0 %

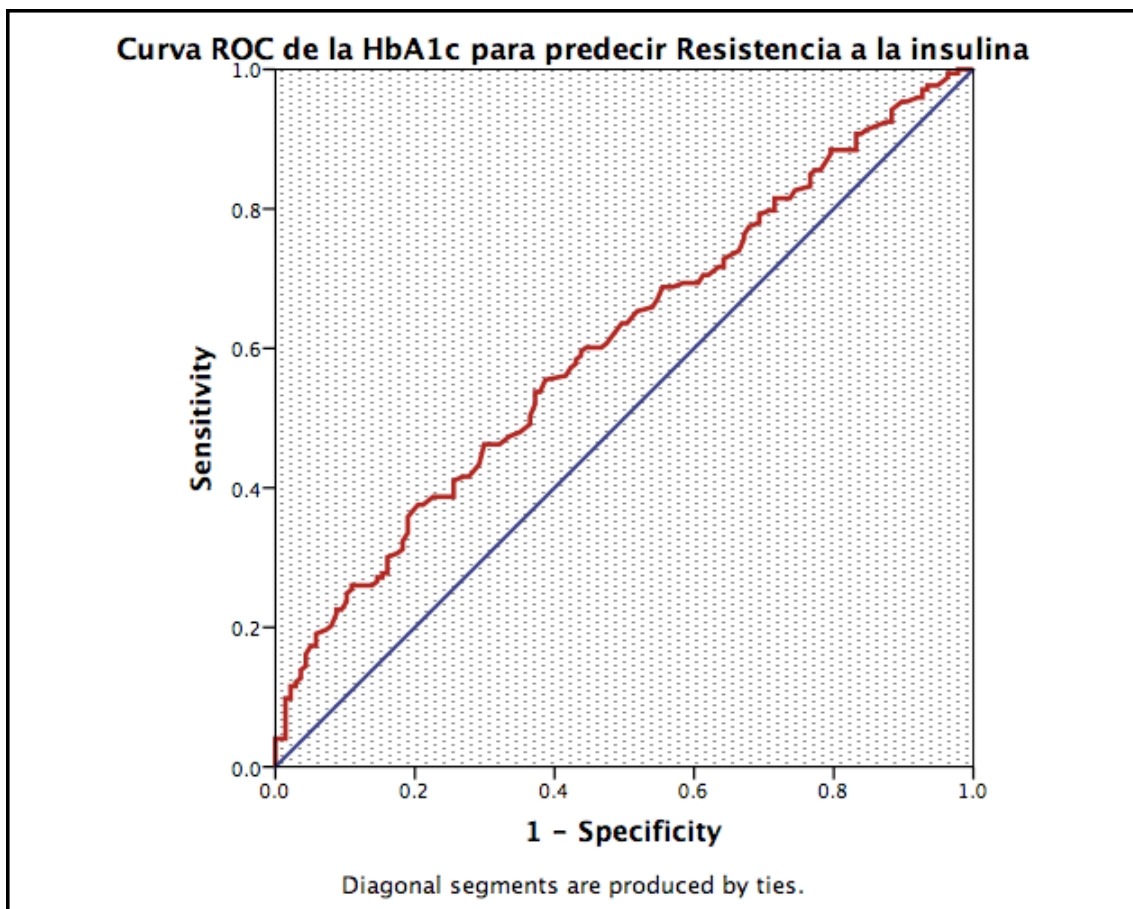


Figura 6 Curva ROC para predecir resistencia a la insulina. Presente 173, ausente 137.

Posteriormente, los participantes fueron estratificados de acuerdo al peso corporal en peso normal, sobrepeso y obesidad; lo cual no modificó sustancialmente los datos de la curva ROC, ya que el AUC de la HbA1c para detección de RI en aquellos pacientes con peso normal fue de 0.68 (IC 95 % 0.50–0.85), para pacientes con sobrepeso fue de 0.50 (IC 95 % 0.40–0.61), y para pacientes con obesidad fue de 0.60 (IC 95 % 0.50–0.70).

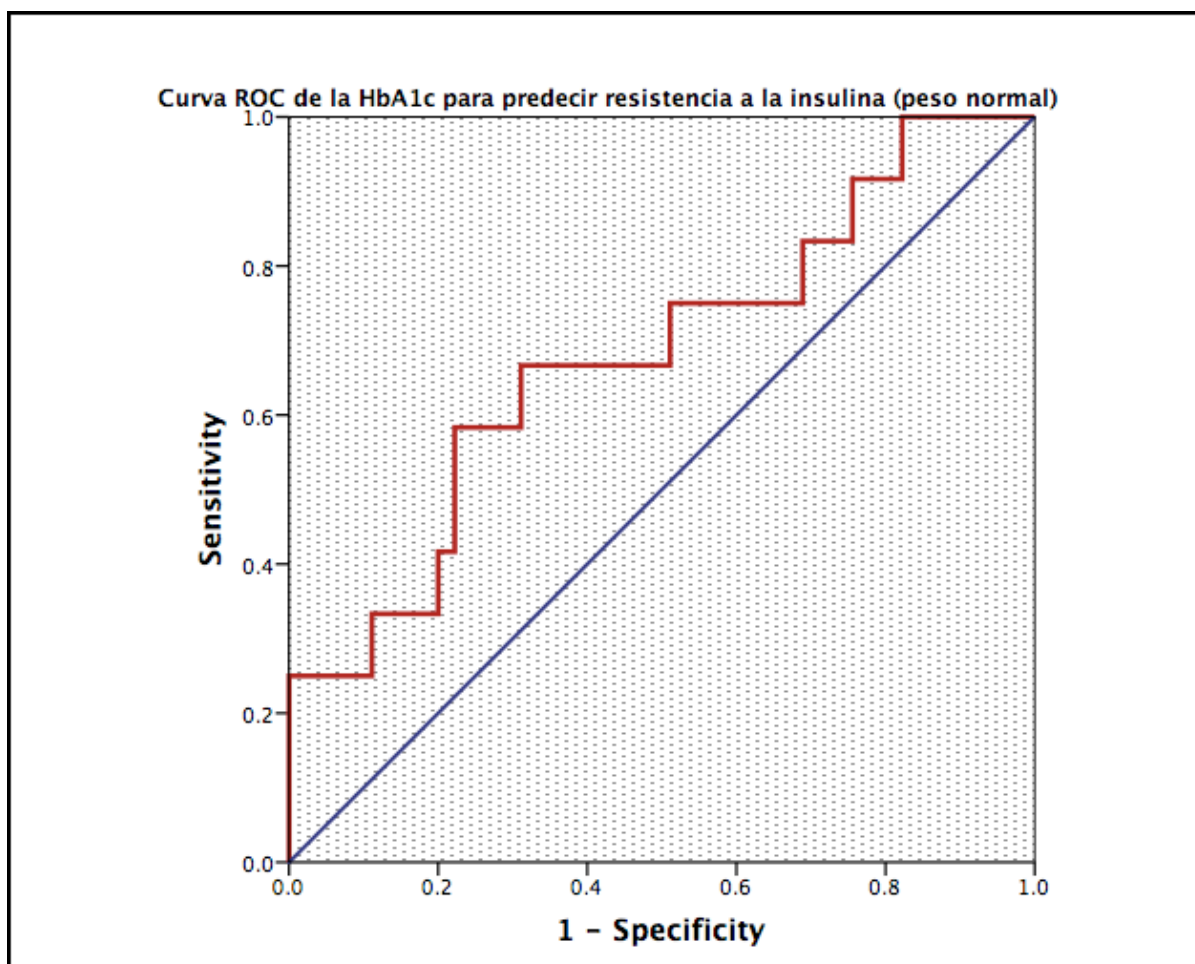


Figura 7 Curva ROC de la HbA1c para predecir resistencia a la insulina (peso normal) presente 12, ausente 45

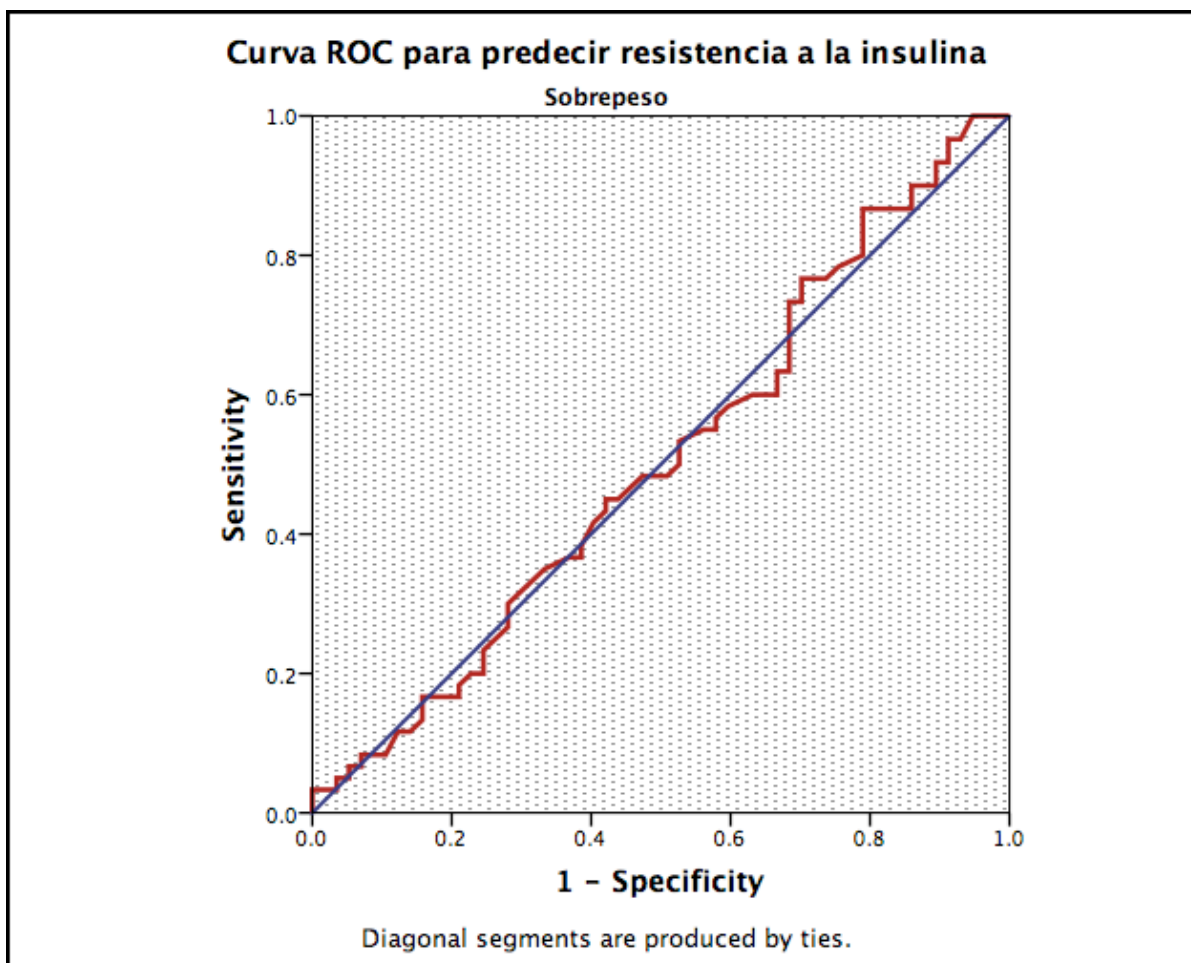


Figura 8 Curva ROC para predecir resistencia a la insulina (sobrepeso). Presente 60, ausente 57

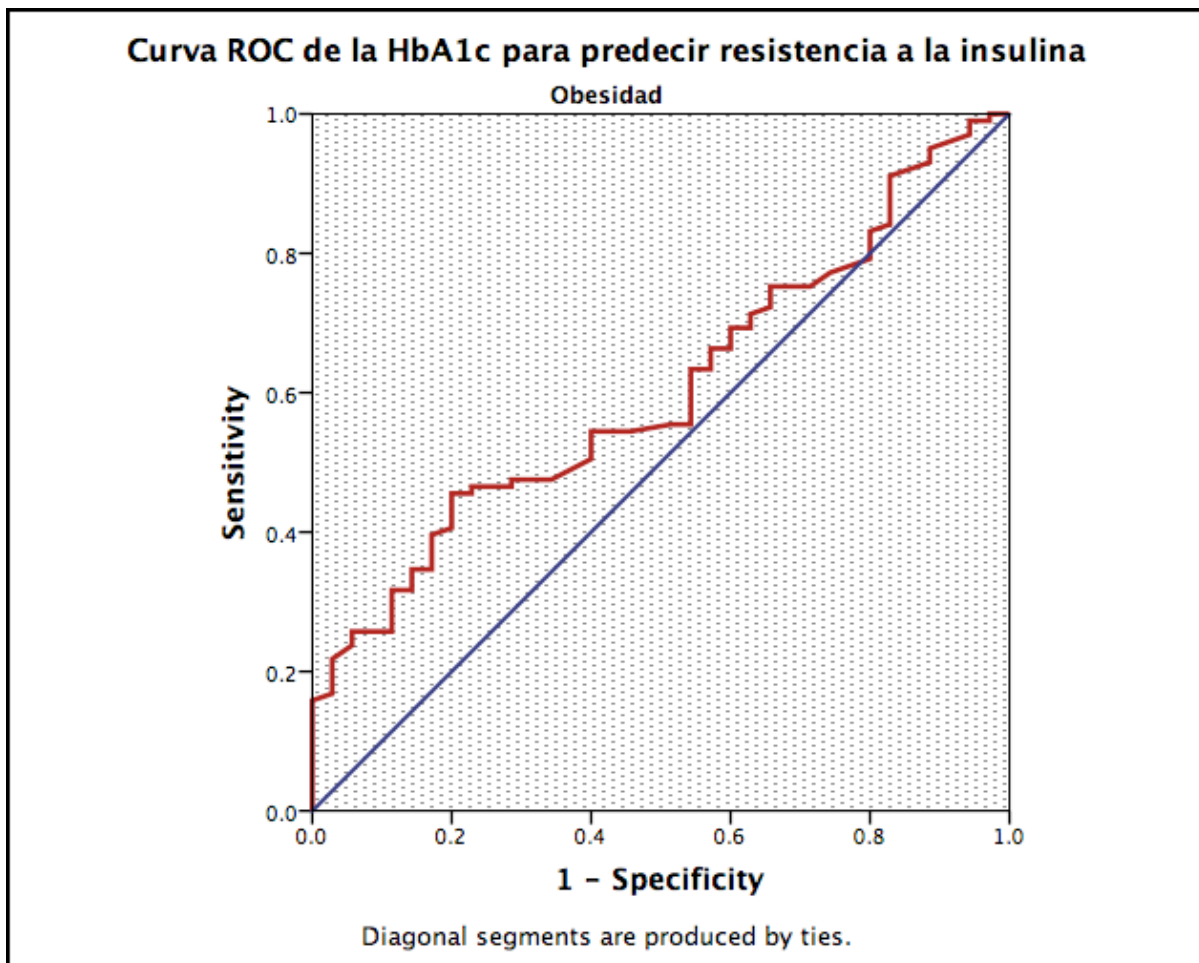


Figura 9 Curva ROC de la HbA1c para predecir resistencia a la insulina (sobrepeso) presente 101, ausente 35

Lo anterior nos indica que el peso no es un factor determinante en la utilidad de la HbA1c para predecir RI.

Posteriormente, se realizó la curva ROC para evaluar la utilidad de la HbA1c para predecir D β ; encontrando que la HbA1c tuvo un AUC: 0.65 (IC 95 % 0.59–0.71), con una sensibilidad de 38.5 % y una especificidad de 83.0 % para el punto de corte de 5.7 % de la HbA1c.

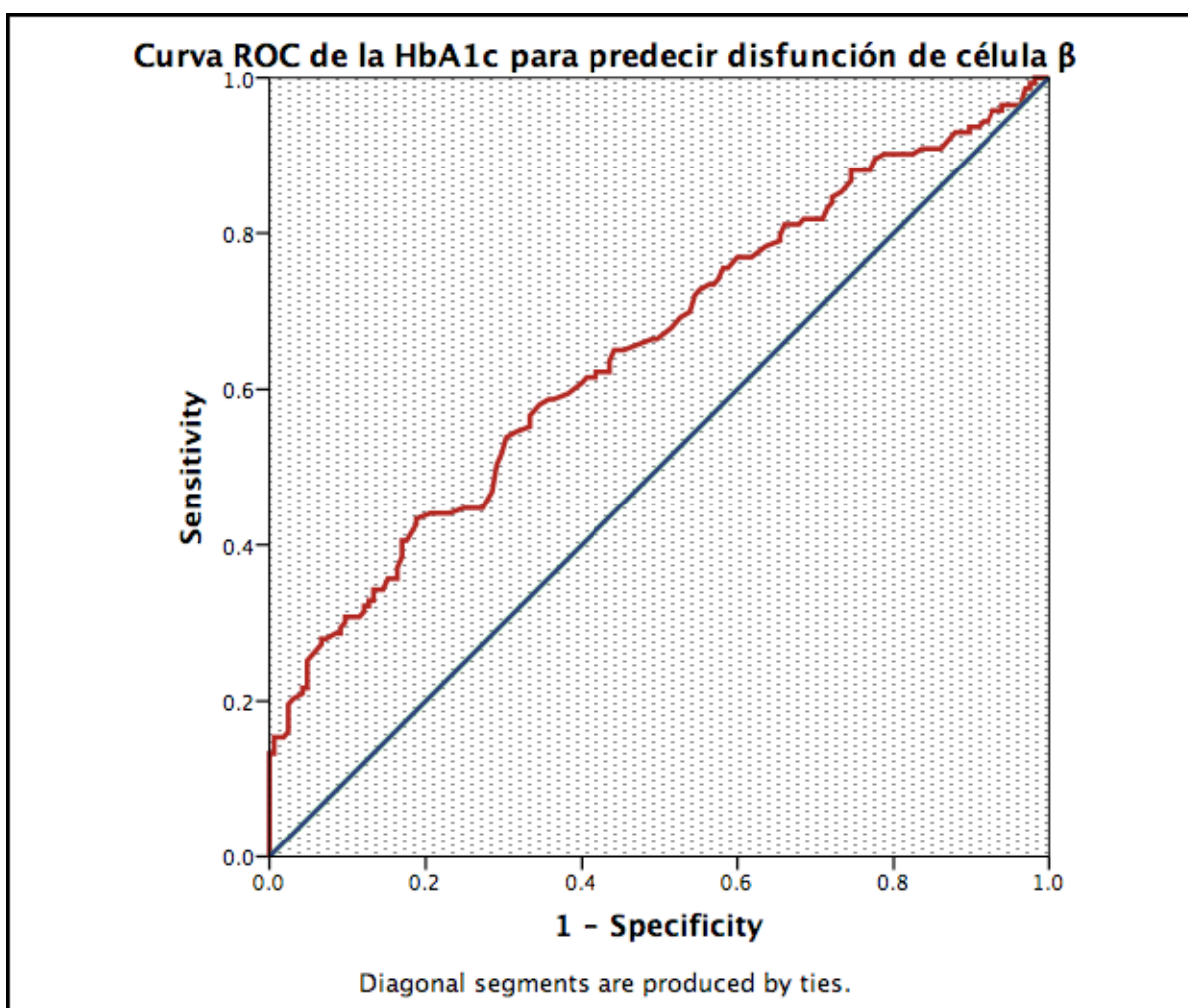


Figura 10 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de células β . Presente 143, ausente 165.

La estratificación de los individuos por peso (normal, sobrepeso y obesidad), para analizar la utilidad de la HbA1c para predecir disfunción de células β no modificó los resultados sustancialmente; peso normal AUC: 0.77 (IC 95 % 0.63–0.92), sobrepeso AUC: 0.59 (IC 95 % 0.48–0.70), y obesidad AUC: 0.61 (IC 95 % 0.52–0.71).

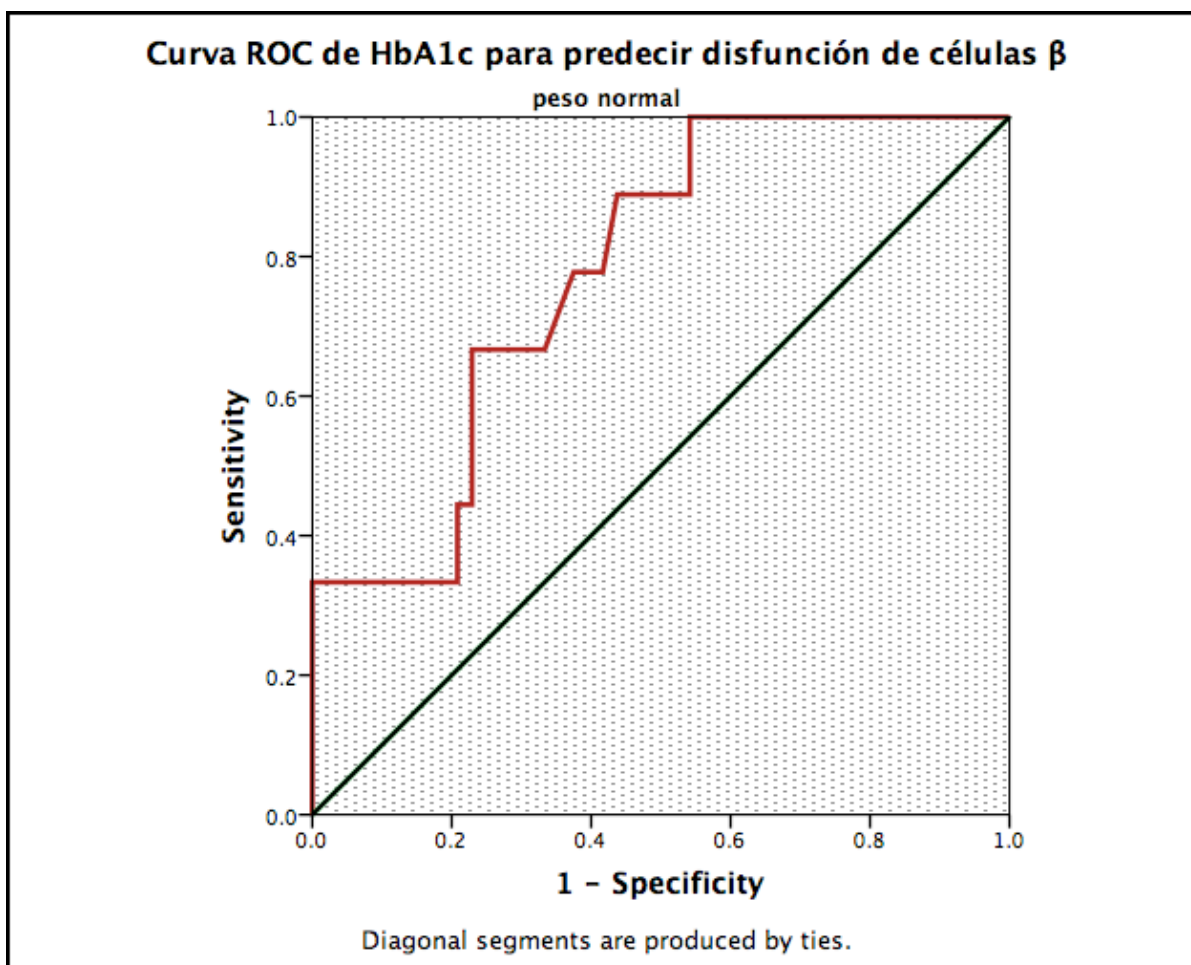


Figura 11 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de células β (peso normal). Presente 9, ausente 48.

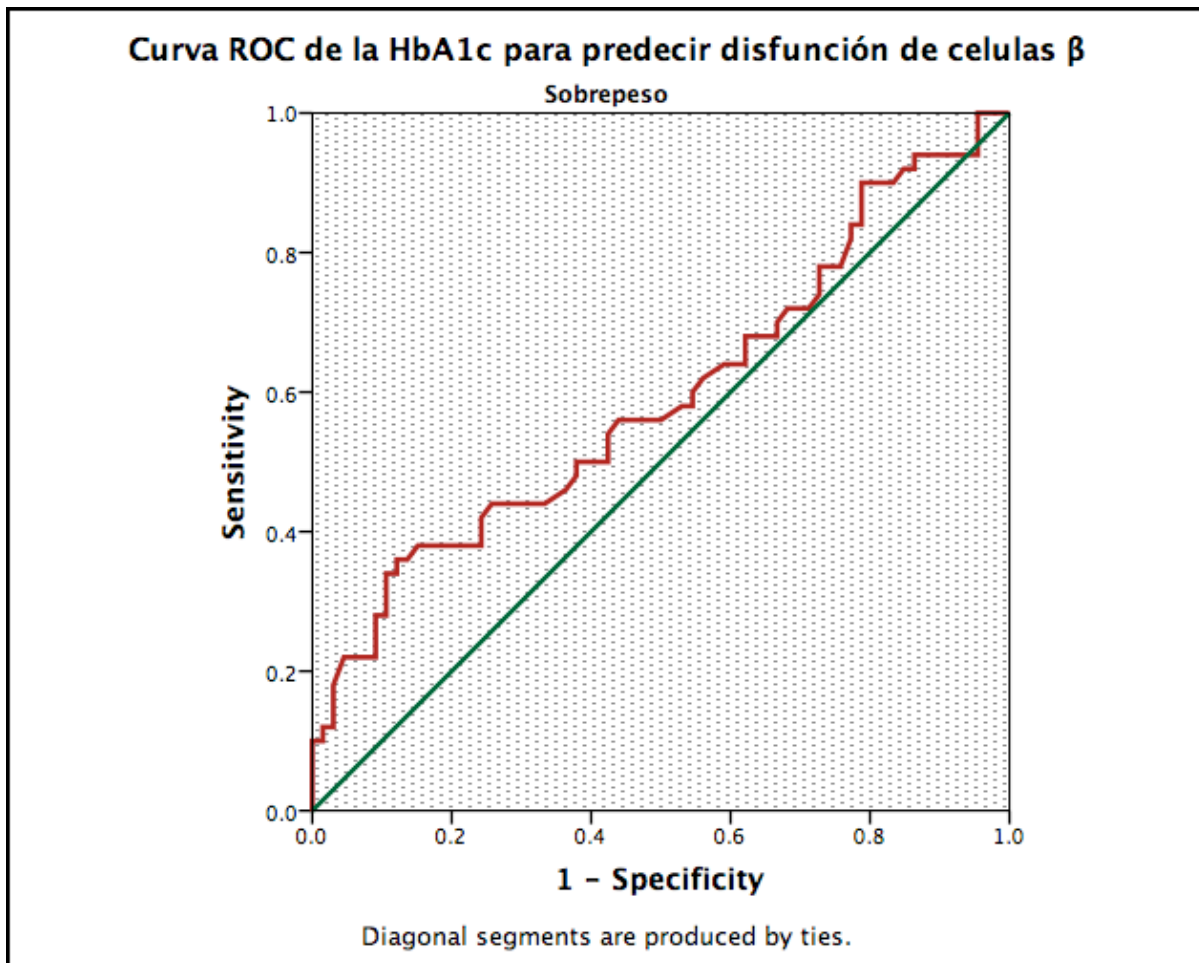


Figura 12 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de las células β (sobrepeso). Presente 50, ausente 66.

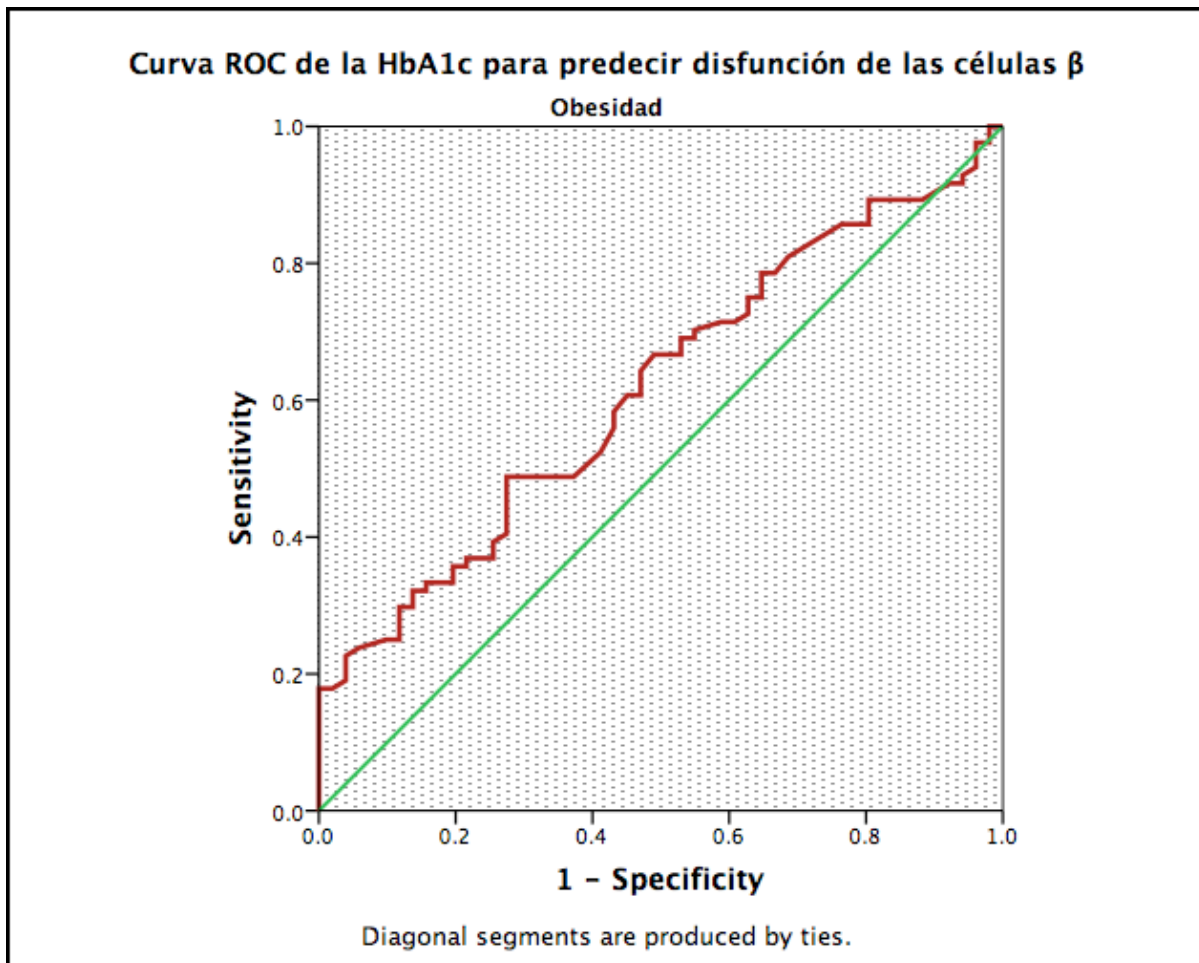


Figura 13 Curva ROC de la HbA1c para predecir disfunción de las células β (obesidad). Presente 84, ausente 51.

Por otro lado, al comparar la HbA1c con la CTOG, el punto de corte 5.7 % de la HbA1c para detección de prediabetes tuvo una sensibilidad y especificidad de 27.0 % y 85.0 % respectivamente, con un AUC de 0.58 (IC 95 % 0.51–0.64), en tanto que para el diagnóstico de DT2, el punto de corte en base a la curva ROC de la HbA1c \geq 6.5 presentó una sensibilidad y especificidad de 27.0 % y 99.0 % con un AUC de 0.77 (IC 95 % 0.69–0.84), en tanto que un valor \geq 6.0 % tuvo una sensibilidad de 52.0 % y especificidad de 92.0 %.

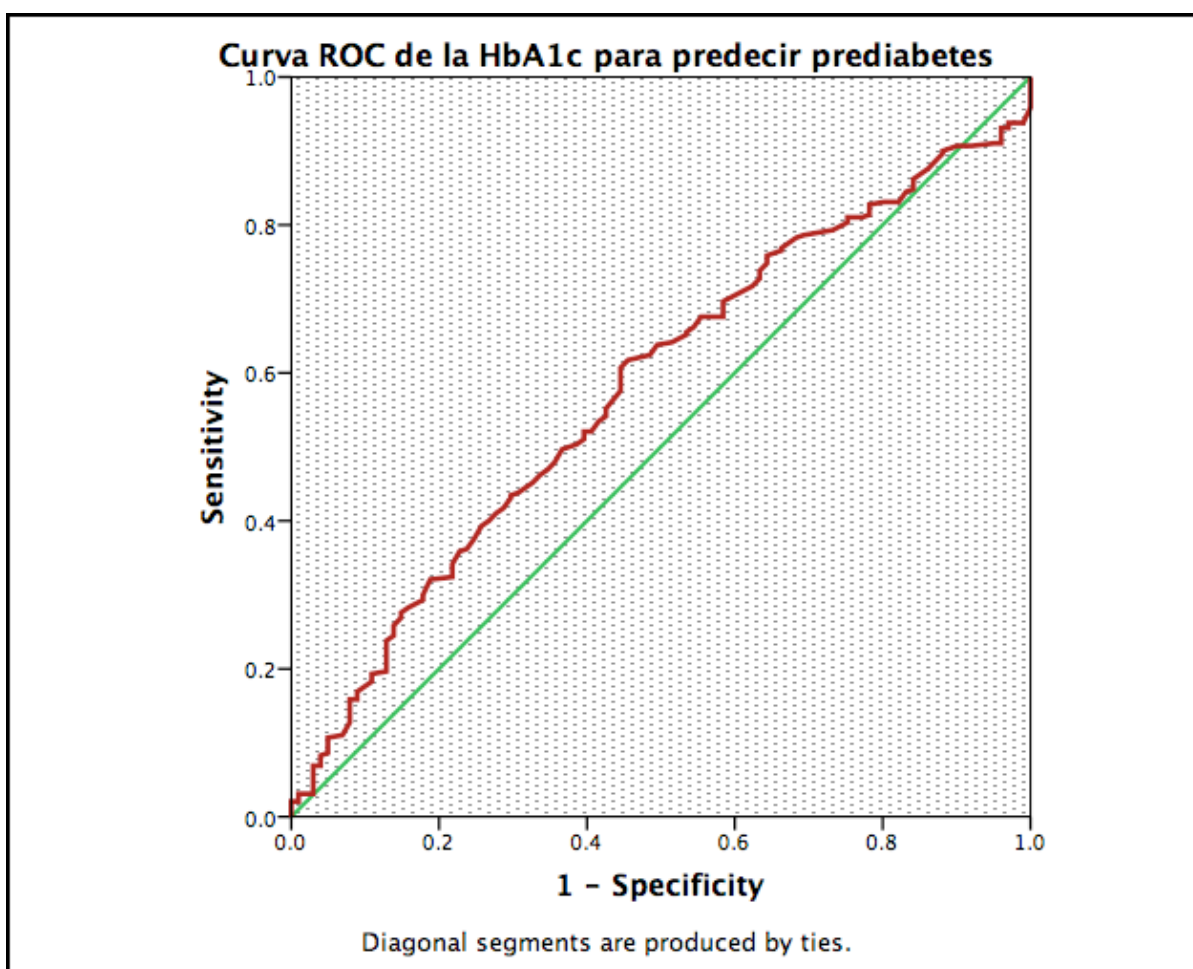


Figura 14 Curva ROC de la HbA1c para predecir prediabetes. Presente 290, ausente 101.

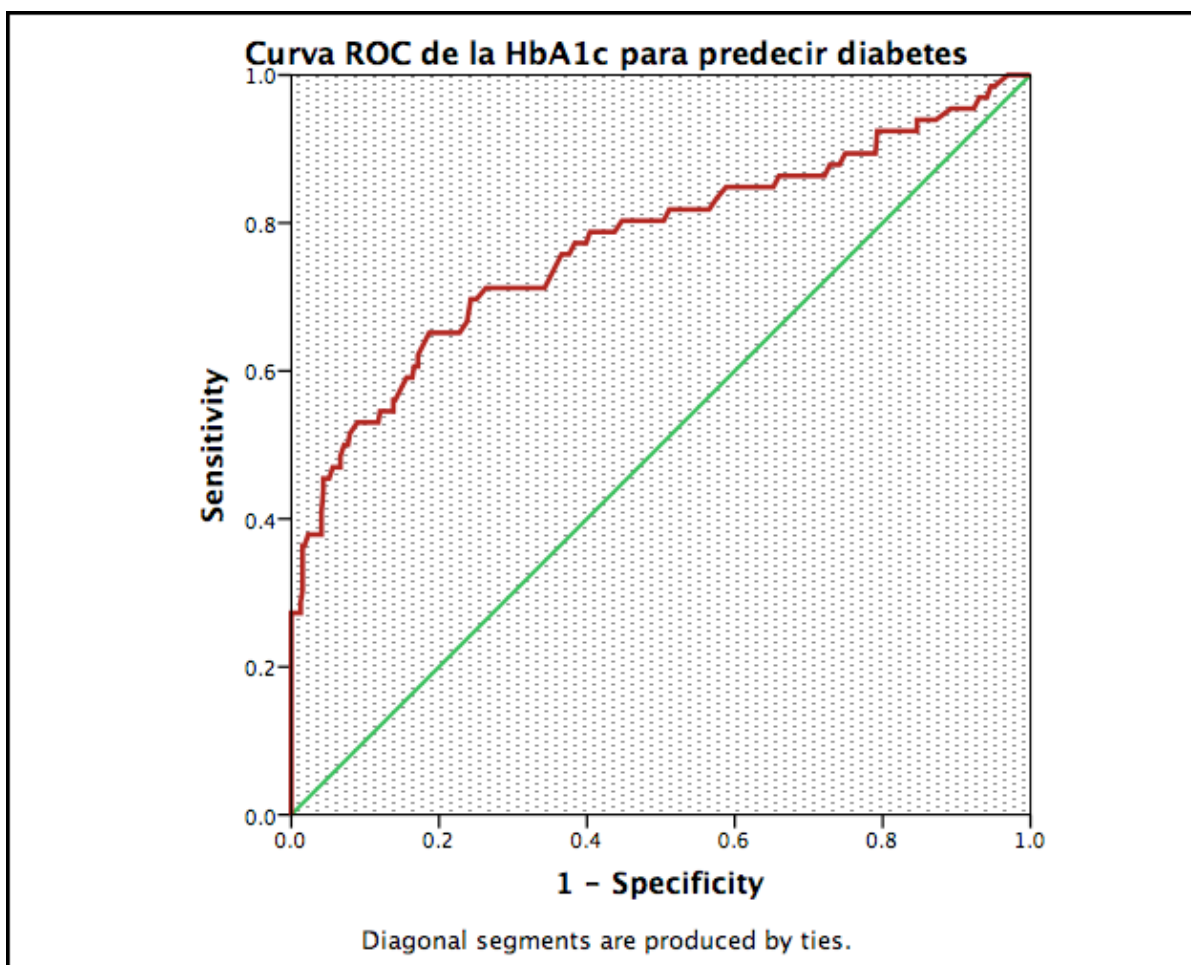


Figura 15 Curva ROC de la HbA1c para predecir diabetes. Presente 66, ausente 391.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluó la utilidad de la HbA1c para predecir etapas tempranas de la DT2, como son la RI y la D β pancreáticas en población mexicana sin diagnóstico previo de diabetes, encontrando que la HbA1c no es útil debido a la baja sensibilidad que presenta tanto para el diagnóstico de RI, D β y prediabetes.

La diabetes es un problema mundial de prevalencia creciente, y causa principal de muerte prematura en el mundo. De acuerdo a la OMS la DT2 presenta una prevalencia mundial del 9.0 % y para el 2025 se prevé que afecte al 6.5 % de la población mundial, la Federación internacional de diabetes (por sus siglas en inglés IDF) prevé que para el mismo año la cifra de latinoamericanos diagnosticados con DT2 llegue a 40 millones de habitantes. En México existe la tendencia al alza en la prevalencia la cual entre 1993 y 2015 presentó un incremento del 6.5 %. Sin embargo, pocos estudios han explorado la relación de la HbA1c con aspectos fisiopatológicos de la enfermedad, y no existen estudios a este respecto en población mexicana. Los pacientes que son resistentes a la insulina, presentan un aumento en la secreción de insulina por las células β pancreáticas para compensar y mantener la normoglucemia, cuando la compensación de las células β falla, la DT2 se desarrolla.

La D β y la RI juegan un papel importante en la fisiopatología subyacente al desarrollo de la DT2. Las pruebas demuestran que la RI se produce 10-20 años antes del inicio de la diabetes. Con el fin de mantener la tolerancia a la glucosa normal, la célula β secreta suficiente insulina para responder al estado resistente a insulina. Cuando el deterioro progresivo de la función de las células β no puede compensar la resistencia a la insulina, se desarrolla hiperglucemia (30).

Los datos que obtuvimos con respecto a la utilidad de la HbA1c para diagnóstico de RI fue un AUC de 0.60 (IC 95 % 0.54–0.66), en tanto que para el diagnóstico de D β el AUC fue de 0.65 (IC 95 % 0.59–0.71). La estratificación de los individuos por peso (normal, sobrepeso y obesidad), no modificó sustancialmente los

datos de la curva, lo anterior nos indica que el peso no es un factor determinante en la utilidad de la HbA1c para predecir RI.

Encontramos que el punto de corte 5.7 % de la HbA1c para detección de prediabetes tuvo una sensibilidad y especificidad de 27.0 % y 85.0 % respectivamente, con un AUC de 0.58 (IC 95 % 0.51–0.64). Para el diagnóstico de DT2, una HbA1c ≥ 6.5 presentó una sensibilidad y especificidad de 27.0 % y 99.0 % con un AUC de 0.77 (IC 95 % 0.69–0.84), en tanto que un valor ≥ 6.0 % tuvo una sensibilidad de 52.0 % y especificidad de 92.0 %, y podrían deberse en parte a que la HbA1c se modifica principalmente al presentarse hiperglucemia, y en etapas tempranas de la DT2 no hay hiperglucemia o ésta es muy leve.

En nuestro estudio resulta claro que los valores de HbA1c son estadísticamente diferentes entre grupos de pacientes con y sin RI, con y sin D β , y con y sin prediabetes o DT2, pero la HbA1c sólo correlacionó moderadamente con la función de la célula β pancreática ($r = -0.391$, $p < 0.01$), lo que en términos generales sugiere que en una población sin diagnóstico conocido de DT2 a mayor valor de HbA1c, menor es la función de la célula β pancreática, en tanto que la correlación entre HbA1c y sensibilidad a la insulina (índice de Matsuda) fue mucho menor ($r = -0.160$, $p < 0.01$), en tanto que la correlación entre HbA1c y glucosa en ayuno fue mucho mayor ($r = 0.699$, $p < 0.01$). Cuilliu Li y colaboradores (2014), en población China, encontraron en 913 participantes que los niveles crecientes de HbA1c se asocian con la disminución de la función de las células β , sin embargo, la glucosa en ayuno y glucosa a las 2h de la CTOG funcionan mejor que la HbA1c en la detección de la disfunción de las células β (30). Al igual que nosotros, otros investigadores han encontrado una mejor correlación de la función de las células β con la medición de glucosa durante la CTOG que con HbA1c (31), mientras que otros sugirieron efectos similares de los parámetros del metabolismo de la glucosa y HbA1c en la función de las células β (32). En este sentido, varios análisis que se han realizado han mostraron que no existe una relación lineal entre sensibilidad a la insulina y función de la célula β con la HbA1c, esto en pacientes estadounidenses de origen mexicano

(33). Se sabe que existen diferencias en la función de las células β y la sensibilidad a la insulina entre diferentes razas, las diferencias étnicas también influyen en la HbA1c, un estudio reciente demostró que la varianza en HbA1c estaba en gran medida determinada por factores no glucémicos tales como edad, sexo, IMC, hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), estado actual de tabaquismo y consumo de alcohol (34).

El presente estudio incluyó el espectro completo de la DT2, la evaluación metabólica fue realizada por el método estándar CTOG, es decir normotolerantes, prediabetes y diabetes lo que permite observar ampliamente el comportamiento glucémico de los participantes, podemos decir que el estudio se llevó a cabo con una muestra representativa de la población mexicana.

Andrea Tura y colaboradores (2017), en Italia analizaron retrospectivamente 744 participantes a los cuales se les determinó CTOG y HbA1c, encontrando que la sensibilidad a la insulina como la función de las células β tienden a deteriorarse aún más conforme avanza la enfermedad; y mencionan que el parámetro que aporta más evidencia para conocer el estado de la función de las células β , es el índice de disposición de insulina, parámetro que utilizamos en nuestro estudio como marcador de función de las células β (35).

Un estudio que incluyó a 855 participantes de tres grupos étnicos (blancos no hispanos, afroamericanos e hispanos) demostró que los niveles de HbA1c entre 5.7 % y 6.4 % son puntos de corte poco precisos para identificar la sensibilidad a la insulina y la función de las células β , en comparación a la glucosa en ayuno y la glucosa a las 2 horas (34); estos hallazgos son congruentes con lo reportado en nuestro trabajo.

Ram Jagannathan y colaboradores (2016), en Estados Unidos, demostraron que es más eficaz la glucosa de 1-h que la HbA1c para la detección de disglucemia. Evaluaron a 212 individuos con alto riesgo a desarrollar diabetes, el estándar de oro utilizado fue la CTOG, se analizó HbA1c vs glucosa de 1-h, la edad media de los

participantes fue de 55 años, y el IMC fue de 28 kg / m². La curva ROC demostró una mejor utilidad de la glucosa a 1-h en comparación con la HbA1c. Concluyeron que en la práctica clínica la glucosa de 1-h es mejor para identificar individuos con alto riesgo de presentar la enfermedad con un AUC: 0.79 (IC 95 % 0.72 - 0.85) que la HbA1c el cual es un correlato menos preciso para la sensibilidad a la insulina con un AUC: 0.65 (CI 95 % 0.57 - 0.73) (36). También estudios recientes sugieren a la glucosa de 1-hr como una prueba de tamizaje para identificar individuos con alto riesgo de la enfermedad (37, 38).

No obstante Kim JH y colaboradores (2011), en Vietnam evaluaron la congruencia entre los criterios basados de la HbA1c y glucosa en ayuno para el diagnóstico de la diabetes en una población coreana asintomática. Encontraron que existe una discordancia significativa en el diagnóstico de diabetes entre las mediciones de glucosa plasmática en ayuno y HbA1c, y la discordancia podría tener un impacto significativo en la práctica clínica (39).

Aunque la resistencia a la insulina es el fenómeno fisiopatológico inicial, la disfunción de las células β , es el principal factor responsable del deterioro en la tolerancia a la glucosa, y en conjunto con la glucotoxicidad-lipotoxicidad son los responsables de la destrucción de las células β . Los estudios que existen sobre este punto, han tenido tamaños de muestra pequeños y son principalmente enfocados a prediabetes, esa fue una de las fortalezas del estudio tener un tamaño de muestra mayor a lo publicado en estudios previos enfocados a etapas tempranas de la enfermedad (40, 41).

Margareta Hellgren y colaboradores (2017), en Suecia examinaron cuatro cohortes con CTOG en población de ascendencia sueca (n= 2,126) y de origen iraquí (n= 1,531). La HbA1c ≥ 6.5 % tuvo una sensibilidad de 31 % y 25 % en individuos de ascendencia de Oriente Medio y Suecia, respectivamente, para el diagnóstico de diabetes el uso de HbA1c ≥ 6.0 % y ≥ 5.7 %, como predictor de prediabetes tuvo una sensibilidad de 17 % y 36 % en individuos de Oriente Medio y 15 % y 34 % en individuos de ascendencia sueca, respectivamente, concluyendo que la HbA1c

excluiría a la mayoría de las personas con prediabetes y DT2, independientemente de la ascendencia y la edad. Por lo que la HbA1c es una forma ineficiente de detectar individuos con prediabetes (2). Estos resultados son congruentes con los de nuestro estudio en donde también encontramos que la HbA1c no es útil para detección temprana de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, siendo una prueba muy poco sensible por lo que podría dejar a muchos pacientes como sanos cuando éstos realmente tengan alteraciones de la glucosa, por lo que probablemente su uso debería limitarse a confirmación diagnóstica, puesto que presenta una adecuada especificidad, principalmente para diagnóstico de diabetes. Estos datos demuestran que la HbA1c no identifica a aquellos individuos en riesgo de desarrollar diabetes, pero si es útil para identificar a individuos que presentan la diabetes. Se necesitan adicionalmente más estudios prospectivos en población mexicana para encontrar utilidad adicional a la HbA1c preferentemente en etapas tempranas de la enfermedad. Se ha informado de que las correlaciones entre la glucosa y la HbA1c son fuertes en pacientes que se sabe que son diabéticos; sin embargo, sólo se han encontrado correlaciones moderadas en la población general (39).

Andrea Tura y colaboradores (2017), en su estudio concluyeron que para una evaluación adecuada del nivel de riesgo de diabetes especialmente en personas ya conocidas como de alto riesgo, puede ser conveniente medir todos los parámetros indicados, es decir, la glucemia en ayuno, glucosa de 1hr y glucosa de 2hrs parámetros de la CTOG, y la HbA1c. (35).

Lo importante es mejorar la capacidad de identificar a los individuos en etapas tempranas, procurando una detección y prevención oportuna de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La HbA1c no es útil para detección de etapas tempranas de la DT2 porque depende de los niveles de glucosa elevados y en prediabetes la hiperglucemia que se presenta puede ser muy leve, por lo tanto, no se tiene niveles elevados de hemoglobina glucosilada A1c, en comparación con los que ya presentan la enfermedad.

Consideramos que nuestros hallazgos sugieren que la HbA1c no es útil para detección temprana de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa (RI, D β y prediabetes), independientemente del peso corporal de los pacientes; su principal utilidad sería para la confirmación diagnóstica de prediabetes y DT2, por su alta especificidad, así como para monitorización del control metabólico en DT2.

Coincidimos que es importante promover en niveles de primera atención en salud la utilización diagnóstica de la CTOG, con el fin de realizar una detección oportuna de la enfermedad, con base a que estudios reportan la importancia de la información que brinda la prueba en conjunto con la HbA1c, y hacer un uso adecuado, y sobre todo una adecuada interpretación de los valores de HbA1c.

PERSPECTIVAS

1. Para diagnóstico de etapas tempranas de la enfermedad consideramos que se debe revalorar el uso de la HbA1c, y no caer en un error en la interpretación de la prueba.
2. Consideramos que el uso de la HbA1c debe ser utilizada en términos de prediabetes, solamente para confirmación y no para diagnóstico de la enfermedad, por presentar una sensibilidad baja.
3. Proponemos revalorar el punto de corte formalmente establecido para DT2 de la HbA1c (6.5%) para proporcionarle a la prueba una mejor sensibilidad y especificidad.
4. Al no existir puntos de corte formalmente aceptados para definir a individuos con resistencia a la insulina y/o disfunción de las células β pancreáticas, se propone que se realicen estudios específicos para estandarizar puntos de corte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vega-Vazquez MA, Ramirez-Vick M, Munoz-Torres FJ, Gonzalez-Rodriguez LA, Joshipura K. Comparing glucose and hemoglobin A1c diagnostic tests among a high metabolic risk Hispanic population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(4).
2. Hellgren M, Hjorleifsdottir Steiner K, Bennet L. Haemoglobin A1c as a screening tool for type 2 diabetes and prediabetes in populations of Swedish and Middle-East ancestry. *Prim Care Diabetes.* 2017;11(4):337-43.
3. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ.* 2017;356:i6538.
4. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Curr Diab Rep.* 2009;9(3):193-9.
5. Rowley KG, Daniel M, O'Dea K. Screening for diabetes in Indigenous populations using glycated haemoglobin: sensitivity, specificity, post-test likelihood and risk of disease. *Diabet Med.* 2005;22(7):833-9.
6. Rivera-Hernandez A, Zurita-Cruz JN, Garrido-Magana E, Fiorentini-Fayad GM, Nishimura-Meguro E. [Glycosylated hemoglobin A1c as a diagnostic test for diabetes mellitus in adolescents with overweight and obesity]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Suppl 3:S294-9.
7. Lorenzo C, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Rewers MJ, Karter AJ, Haffner SM. Insulin resistance, beta-cell dysfunction, and conversion to type 2 diabetes in a multiethnic population: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2010;33(1):67-72.
8. Eehalt S, Gauger N, Blumenstock G, Feldhahn L, Scheffner T, Schweizer R, et al. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(7):446-9.
9. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:37.

10. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 6th ed. New York: W.H. Freeman; 2013.
11. McFarlane SI, Chaiken RL, Hirsch S, Harrington P, Lebovitz HE, Banerji MA. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with Type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. *Diabet Med*. 2001;18(1):10-6.
12. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1779-88.
13. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013;43(3):504-13.
14. Rhee SY, Woo JT. The prediabetic period: review of clinical aspects. *Diabetes Metab J*. 2011;35(2):107-16.
15. Martínez Basila A, Maldonado Hernández J, López Alarcón M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2011;68(5):397-404.
16. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
17. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S157-63.
18. Sikaris K. The correlation of hemoglobin A1c to blood glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):429-38.
19. Monnier L, Colette C, Thuan JF, Lapinski H. Insulin secretion and sensitivity as determinants of HbA1c in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(4):231-5.
20. Giugliano D, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Relationship of baseline HbA1c, HbA1c change and HbA1c target of < 7% with insulin analogues in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2011;65(5):602-12.
21. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835, ix.

22. Cherrington AD. Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes*. 1999;48(5):1198-214.
23. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
24. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):168-72.
25. Camacho JE, Shah VO, Schrader R, Wong CS, Burge MR. Performance of A1c Versus Ogtt for the Diagnosis of Prediabetes in a Community-Based Screening. *Endocr Pract*. 2016;22(11):1288-95.
26. Liu Y, Xiao X, Sun C, Tian S, Sun Z, Gao Y, et al. Ideal glycated hemoglobin cut-off points for screening diabetes and prediabetes in a Chinese population. *J Diabetes Investig*. 2016;7(5):695-702.
27. Kim DL, Kim SD, Kim SK, Park S, Song KH. Is an Oral Glucose Tolerance Test Still Valid for Diagnosing Diabetes Mellitus? *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(2):118-28.
28. Mo M, Zhong W, Zhao G, Ruan Y, Zhang H, Shi L, et al. Combining glycosylated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose for diagnosis of type 2 diabetes in Chinese adults. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:44.
29. Gomez-Perez FJ. Glycated Hemoglobin, Fasting, Two-hour Post-challenge and Postprandial Glycemia in the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus: Are We Giving Them the Right Interpretation and Use? *Rev Invest Clin*. 2015;67(2):76-9.
30. Li C, Yang H, Tong G, Shen S, Feng W, Bi Y, et al. Correlations between A1c, fasting glucose, 2h postload glucose, and beta-cell function in the Chinese population. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):601-8.
31. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Hanley AJ, Rewers MJ, Karter AJ, Haffner SM. A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*. 2010;33(9):2104-9.

32. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, et al. Pathogenetic mechanisms and cardiovascular risk: differences between HbA(1c) and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2607-12.
33. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3744-51.
34. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2184-9.
35. Tura A, Gobl C, Moro E, Pacini G. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in people with prediabetes according to criteria based on glycemia and glycosylated hemoglobin. *Endocr J*. 2017;64(1):117-22.
36. Jagannathan R, Sevick MA, Fink D, Dankner R, Chetrit A, Roth J, et al. The 1-hour post-load glucose level is more effective than HbA1c for screening dysglycemia. *Acta Diabetol*. 2016;53(4):543-50.
37. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, Fink D, Dankner R, Chetrit A, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real-world health care setting. *Endocrine*. 2016;52(1):172-5.
38. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30 Suppl 1:13-23.
39. Kim JH, Shin JH, Lee HJ, Kim SY, Bae HY. Discordance between HbA1c and fasting plasma glucose criteria for diabetes screening is associated with obesity and old age in Korean individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):e27-9.
40. Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, Anjana RM, Ganesan A, Weber MB, et al. A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians. *Diabetes Care*. 2010;33(3):515-9.

41. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jorgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*. 2010;33(3):580-2.

ANEXOS

UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



OFICIO: 37/2016

ASUNTO: Constancia

Guanajuato, Gto., a 23 de noviembre de 2016

DR. RODOLFO GUARDADO MENDOZA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPUS LEÓN
P R E S E N T E

En relación al protocolo de investigación en seres humanos enviado por usted denominado: **“Utilidad de la HbA1c para predecir disfunción de células beta y resistencia a insulina en población mexicana sin diagnóstico previo de diabetes”**, del cual es usted responsable, el Comité Institucional de Bioética en la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG) se reunió el 4 de noviembre del presente año y se revisaron en el mismo los requisitos éticos y normativos nacionales e internacionales aplicables al proyecto.

El pleno del CIBIUG, considera que el protocolo, el consentimiento informado y los anexos, cumplen los requisitos bioéticos y por el presente dictamen informa a usted que el proyecto ha sido:

APROBADO

Dicho dictamen quedó asentado en el acta número **CIBIUG-A20-2016**. El código asignado por el CIBIUG al proyecto es: **CIBIUG-P40-2016**, para que en lo sucesivo sea citado en los formatos de consentimiento informado o cartas de privacidad, así como en los informes y publicaciones.

Asimismo, se le informa que el presente dictamen tiene validez durante el periodo de realización del proyecto específico analizado y autoriza el inicio del mismo. Al término de cada año de vigencia, debe enviar un breve informe del avance/finalización del proyecto, indicando si se presentaron efectos adversos o problemas o cambios durante su realización, así como los medios por los cuales se dio información de los resultados a los participantes y a la comunidad científica.

El CIBIUG se reserva el derecho de revisar el desarrollo del proyecto con el objeto de proteger los derechos y la dignidad de los participantes.

ATENTAMENTE
“LA VERDAD OS HARÁ LIBRES”
EL PRESIDENTE DEL COMITÉ

DR. LUIS FERNANDO ANAYA VELÁZQUEZ



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
Comité Institucional de
Bioética en la Investigación

C.c.p. DR. LUIS FELIPE GUERRERO AGRIPINO - Rector General. U.G.
DR. HÉCTOR EFRÁIN RODRÍGUEZ DE LA ROSA - Secretario General. U.G.
DR. RAÚL ARIAS LOVILLO - Secretario Académico. U.G.
DR. MAURO NAPSUCIALE MENDÍVIL - Director de Apoyo a la Investigación y al Posgrado. U.G.
EXPEDIENTE



COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Calzada de Guadalupe s/n. Zona Centro.
Guanajuato, Gto., México; C.P. 36000
Teléfono: (473) 73 2 00 06, ext. 5019

www.ugto.mx



Universidad
de Guanajuato

**UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
LABORATORIO DE METABOLISMO**

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación: Utilidad de la HbA1c para predecir disfunción de células beta y resistencia a insulina en población mexicana sin diagnóstico previo de diabetes.

Número de protocolo: **CIBIUG-P40-2016.**

Lugar: División de Ciencias de la Salud /Universidad de Guanajuato, Campus León.

Dirección: Blvd. Milenio No. 1001, San Carlos la Roncha, León Guanajuato, C.P. 37660.

Investigadores: Dr. Rodolfo Guardado Mendoza/QFB. Rafael Rodríguez Cortés

Teléfono del investigador: 477 2674900, Ext. 3683.

Introducción

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades más frecuentes y de las que más cuesta al Sistema Nacional de Salud. La enfermedad es trascendente porque puede generar múltiples complicaciones y afectar la calidad de vida de las personas. Las alteraciones del organismo inician desde etapas previas a la aparición de la enfermedad; se han identificado varios factores de riesgo como el sobrepeso y obesidad, sedentarismo, tener valores alterados en niveles de grasa en sangre, presión arterial elevada, tener padres o hermanos con diabetes, ser mayores de 45 años, entre otros. Por esta razón, es muy importante la implementación de estrategias de detección temprana de la enfermedad.

En la Universidad de Guanajuato estamos realizando un proyecto de investigación, el cual tiene por objetivo Establecer la utilidad de una prueba de laboratorio llamada HEMOGLOBINA GLUCOSILADA para identificar tempranamente problemas con la producción pancreática de insulina y el consumo de glucosa por las células de todo el organismo en pacientes que no conozcan tener diabetes mellitus.

Dicho estudio se estará realizando en el Laboratorio de Investigación en Metabolismo de esta institución. De aceptar participar en el presente estudio, se le pedirá firmar de consentimiento.

Propósito de la investigación

En el Laboratorio de Investigación en Metabolismo estamos evaluando si es útil la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac) para identificar tempranamente problemas en la secreción pancreática de insulina y dificultades en el consumo de glucosa por las células del organismo humano, ya que esto podría ayudar a identificar tempranamente a las personas que tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Procedimientos de la Investigación

Si Usted acepta participar en este estudio, se le realizarán diferentes mediciones en una sola cita; para esto deberá acudir al Laboratorio de Investigación en Metabolismo de la Universidad de Guanajuato, Campus León entre 7-9am en ayuno de 8-10 hrs, para la realización de la CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA que consiste colocarle un catéter intravenoso, darle a tomar una solución de sabor con 75 g de glucosa para después se tomarán muestras sanguíneas, de aproximadamente 10 ml, en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos; estas muestras de sangre servirán para cuantificar los valores de glucosa durante el estudio y así poder determinar si en algún momento del mismo presentó alguna alteración en la glucosa, también se determinarán algunas otras sustancias que se relacionan con los niveles de glucosa como insulina. El mismo día se le realizarán otras mediciones como antropometría (para conocer su composición corporal como peso, estatura, circunferencia de cintura, % grasa corporal), todo lo anterior tomará un tiempo de 4 horas y los riesgos por su participación serán mínimos y pueden incluir solo aquellas molestias relacionadas con la curva de tolerancia oral a la glucosa. Las muestras que se toman en este estudio se utilizarán para medir los niveles de la hormona insulina, que nos permitirá conocer la función pancreática y la capacidad de su organismo para consumir la glucosa.

Beneficios por participar en este estudio

El beneficio para Usted será contar con una evaluación metabólica completa y conocer su riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio de investigación.

Contactos para dudas e información del estudio y sus derechos como participante del mismo

Agradecemos mucho su participación en el estudio "Utilidad de la hba1c para predecir disfunción de células β y resistencia a insulina en población mexicana sin diagnóstico previo de diabetes". Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con el personal del Laboratorio de Investigación en Metabolismo o con el Coordinador del proyecto de Investigación Dr. Rodolfo Guardado Mendoza, al teléfono: 01 (477) 2674900, Ext. 3683 de lunes a viernes de 9:00 a 14:00 horas, o enviar un correo electrónico a encuestadesalud@gmail.com. Además, ponemos a sus órdenes los teléfonos de contacto del Comité de Bioética de la Universidad de Guanajuato, para que pueda aclarar cualquier duda que tenga respecto a su participación en este proyecto de investigación: (473) 732.00.06 ext. 8157.

Confidencialidad de la información

Recuerde que su identidad será protegida en todo momento, para ello su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarla será cuidadosamente resguardada. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre con fines del reporte de esta investigación. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente, yo _____ acepto participar en el estudio de investigación titulado: "Utilidad de la hba1c para predecir disfunción de células β y resistencia a insulina en población mexicana sin diagnóstico previo de diabetes ", registrado ante el Comité de Bioética de la Universidad de Guanajuato con el número _____, y cuyo objetivo es evaluar la utilidad de la Hemoglobina glucosilada para la detección temprana de las alteraciones fisiológicas que ocasionan el desarrollo de diabetes mellitus. Al aceptar participar en este estudio se me realizarán diferentes estudios y asistiré en una sola ocasión al Laboratorio de Investigación en Metabolismo de la Universidad de Guanajuato, Campus León. Se me ha explicado completamente en qué consisten estas evaluaciones, así como el propósito general del estudio, riesgos y beneficios. Se me dio tiempo y oportunidades suficientes para leer cuidadosamente la información, así como de comentarla con otras personas. Así mismo, tuve la oportunidad de hacer preguntas acerca de este anexo, y que se me dieron respuestas y explicaciones a mi entera satisfacción. Se me ha proporcionado una copia de este formato de consentimiento. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Favor de marcar con una **X** la opción que corresponda:

Acepto que el material sobrante de las muestras sanguíneas sea utilizado para otras investigaciones relacionadas con nuevas alternativas de detección y prevención de diabetes. Esto se hará de manera anónima (lo cual significa que se destruirá cualquier información que me relacione con la muestra). Comprendo que, si selecciono "No", esto no afectará mi participación en el estudio.

Sí

No

Nombre de la Participante

Firma de la Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el Consentimiento Informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para la participación en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Declaración de los Testigos

Mi firma como testigo certifica que la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con la participante

Dirección del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con la participante

Dirección del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha