



UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN:
“ANÁLISIS CLÍNICOS Y MICROBIOLOGÍA” – Versión I

**CUANTIFICACIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y
SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
SUCRE - BOLIVIA**

Tesis presentada para optar al Grado
Académico de Magíster en “Análisis Clínicos
y Microbiología”

MAESTRANTE: NATALIA KATHERINE TORREZ LÓPEZ

Sucre – Bolivia

2023



UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN:
“ANÁLISIS CLÍNICOS Y MICROBIOLOGÍA” – Versión I

**CUANTIFICACIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y
SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
SUCRE - BOLIVIA**

Tesis presentada para optar al Grado
Académico de Magíster en “Análisis Clínicos
y Microbiología”

MAESTRANTE: NATALIA KATHERINE TORREZ LÓPEZ

TUTORA: DRA. BEATRIZ MINA GUERRERO

Sucre – Bolivia

2023

DEDICATORIA

*Este trabajo es dedicado a mi familia, que me brinda
apoyo, fuerza y esperanza...*

Gracias a todos!!

AGRADECIMIENTO

A Dios, por darme la fuerza para vencer todos los obstáculos.

A mi familia por su tolerancia y comprensión.

A la Universidad Andina Simón Bolívar por la oportunidad brindada.

A mi tutora Dra. Beatriz Mina Guerrero por su ayuda, por la paciencia y colaboración brindada durante la elaboración de la Tesis.

A la Dra. Nelly Nineth López por su apoyo y colaboración desinteresada.

A todas las personas que de una u otra manera aportaron en la elaboración del presente trabajo de investigación.

RESUMEN

Introducción: La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es una herramienta versátil utilizada para prevenir, diagnosticar, controlar y pronosticar la diabetes mellitus tipo 2. La HbA1c se ve afectada por muchos otros factores.

Objetivo: Cuantificar los niveles de hemoglobina glicosilada y su asociación con factores de riesgo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” Caja Nacional de Salud, Agosto 2017 - Marzo 2018.

Metodología: Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo y analítico de corte transversal. La población fue 600 pacientes con DM2 mayores de 18 años que asistían a las consultas médicas del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza”. La determinación de los valores de glucosa y HbA1c se realizó mediante el método enzimático glucosa-oxidasa-peroxidasa y cromatografía-espectrofotométrica (Intercambio iónico) respectivamente. A los pacientes se les realizó una encuesta en el momento de la toma de muestras sobre las diferentes variables de estudio. El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v25 y Epidat 3.1 utilizando las pruebas estadísticas de Chi² y Odds Ratio.

Resultados: En el presente estudio se pudo evidenciar que el 62,3% de los pacientes resultaron con valores de glicemia ≥ 126 mg/dl; mientras que el 64,7% de los pacientes presentaron deficiencia en el control metabólico de HbA1c $\geq 6,5\%$.

Presentaron un riesgo elevado para el control de su nivel de HbA1c, y con significancia estadística el grupo etario mayor a 45 años de edad OR=3,434, (IC: 2,122-5,555) y p=0,000.

En lo relativo a los factores de riesgo en los pacientes con DM2, la población femenina tiene un mayor riesgo de presentar DM2 (67,3%), con respecto al grupo etáreo mayores a 65 años el 47,0% en lo concerniente a antecedentes familiares el 58,5% de participantes del estudio no presentan antecedentes familiares.

Con referencia al consumo de frutas y verduras el 92,2% no tienen el hábito de consumo diario. La actividad física estuvo representada con un 85,5% de pacientes que no realizan ejercicio físico diario. Con respecto al consumo de tabaco, el 71,2% de pacientes con DM2 no fuman. En referencia al IMC (25-30 kg/m²), el 59,2% presentan sobrepeso. La

hipertensión arterial estuvo representada con 50,0% pacientes con hipertensión moderada. Finalmente, el perímetro de cintura representó el 80,7% para la categoría alto. HbA1c son elevados a $\geq 6,5\%$ y el grupo etario mayores de 45 años de edad presentó asociación tanto clínica y estadística ($OR > 1$, $p < 0,05$), las variables: sexo, antecedentes familiares, consumo de frutas y verdura, actividad física, tabaquismo, IMC, hipertensión y perímetro de cintura, desde el punto de vista clínico deben ser tomados en cuenta para mejorar el control de la HbA1c en los pacientes diabéticos.

Conclusión: En este grupo de paciente DM2 que asistieron al Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” Caja Nacional de Salud, Agosto 2017 - Marzo 2018, no tienen un buen control de HbA1c y que la único factor de riesgo es la edad a partir de los 45 años de edad que presento $p < 0,05$ y $OR > 1$ es la edad a parti de los 45 años.

Palabras claves: Diabetes Mellitus Tipo 2, hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Glycated hemoglobin (HbA1c) is a versatile tool used to prevent, diagnose, control and prognosticate type 2 diabetes mellitus. HbA1c is affected by many other factors Objective: To quantify the levels of glycosylated hemoglobin and its association with risk factors in patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” National Health Fund, August 2017 - March 2018.

Methodology: A quantitative, observational, descriptive and analytical cross-sectional study was carried out. The population was 600 patients with DM2 over 18 years of age who attended medical consultations at Hospital Obrero No. 6 “Dr. “Jaime Mendoza.” The determination of glucose and HbA1c values was carried out using the enzymatic method glucose-oxidase-peroxidase and chromatography-spectrophotometric (ion exchange) respectively. The patients were given a survey at the time of sampling about the different study variables. Data analysis was carried out using the statistical program SPSS v25 and Epidat 3.1 using the Chi² and Odds Ratio statistical tests.

Results: In the present study it was evident that 62.3% of the patients had glycemia values ≥ 126 mg/dl; while 64.7% of patients presented deficiency in metabolic control of HbA1c $\geq 6.5\%$. They presented a high risk for controlling their HbA1c level, and with statistical significance the age group over 45 years of age OR=3.434, (CI: 2.122-5.555) and $p=0.000$. Regarding the risk factors in patients with DM2, the female population has a higher risk of presenting DM2 (67.3%), compared to the age group over 65 years of age, 47.0% regarding history. Relatives: 58.5% of study participants do not have a family history. With reference to the consumption of fruits and vegetables, 92.2% do not have the habit of daily consumption. Physical activity was represented with 85.5% of patients who did not perform daily physical exercise. Regarding tobacco consumption, 71.2% of patients with DM2 do not smoke. In reference to BMI (25-30 kg/m²), 59.2% are overweight. High blood pressure was represented with 50.0% patients with moderate hypertension. Finally, the waist circumference represented 80.7% for the tall category. HbA1c are elevated at $\geq 6.5\%$ and the age group over 45 years of age presented both clinical and statistical association (OR>1, $p<0.05$), the variables: sex, family history, fruit and vegetable consumption, physical activity, smoking, BMI, hypertension and waist circumference, from a clinical point of view, must be taken into account to improve HbA1c control in diabetic patients. Conclusion: In this group of DM2 patients who

attended Hospital Obrero No. 6 “Dr. Jaime Mendoza” Caja Nacional de Salud, August 2017 - March 2018, they do not have good HbA1c control and the only risk factor is age from 45 years of age, which presented $p < 0.05$ and $OR > 1$. age apart from 45 years

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, glycosylated hemoglobin (HbA1c), glucose, risk factors.

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes del tema de investigación.....	4
1.2 El problema y su importancia.....	5
1.2.1 Identificación del problema.....	13
1.2.2 Planteamiento del problema	15
1.3 Justificación.....	15
1.4 Objetivos.....	21
1.4.1 Objetivo general	21
1.4.2 Objetivos específicos.....	21
2.1 Marco teórico.....	22
2.1.1 Historia natural de la Diabetes Mellitus Tipo 2.....	22
2.1.1.1 Fisiología	22
2.1.1.2 Epidemiología.....	46
2.1.2 Prediabetes.....	52
2.1.3 Diabetes Mellitus.....	53
2.1.3.1 Clasificación de la DM según la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2022)	57
2.1.3.2 Evaluación geriátrica integral.....	58
2.1.3.3 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y enfermedad renal.....	61
2.1.3.4 Fisiopatología de DM2	66
2.1.3.5 Patogenia DM2	66
2.1.3.6 Epidemiología de DM2.....	69
2.1.3.7 Las categorías de riesgo de DM2 (Prediabetes-PRED).....	70
2.1.3.8 Tecnología de la Diabetes.....	71

2.1.4	Hemoglobina glicosilada HbA1c	76
2.1.4.1	Glicación de otras proteínas.....	78
2.1.4.2	Albúmina glicada.....	79
2.1.4.3	Fructosamina.....	79
2.1.4.4	Relación de HbA1c con la diabetes	79
2.1.4.5	Estandarización de la medición de la HbA1c	81
2.1.5	Criterios diagnósticos según ADA 2022: Prediabetes y Diabetes Mellitus	92
2.1.6	Control glucémico	98
2.1.6.1	Evaluación del control glucémico.....	98
2.1.6.2	La glucemia en adultos	101
2.1.7	Glucosa alterada en ayuno.....	103
2.1.8	Factores de riesgo asociados	105
2.1.8.1	Edad	111
2.1.8.2	Sexo	113
2.1.8.3	Obesidad	114
2.1.8.4	Antecedentes familiares.....	119
2.1.8.5	Sedentarismo (Actividad Física).....	120
2.1.8.6	Hipertensión arterial (HTA).....	122
2.1.8.7	Tabaquismo.....	124
2.1.8.8	Migraciones	128
2.1.8.9	Factores genéticos.....	128
2.1.8.10	Nivel Socioeconómico.....	129
2.1.8.11	Estado nutricional.....	129
2.1.8.12	Dieta.....	129
2.1.9	Pirámide de la alimentación saludable	130

2.2	Hipótesis.....	132
2.3	Marco Contextual.....	132
2.3.1	Marco contextual de Bolivia.....	132
2.3.2	Municipio de Sucre.....	132
2.3.3	Caja Nacional de Salud.....	133
2.3.4	Hospital “Dr. Jaime Mendoza” Hospital Obrero N° 6.....	133
2.3.5	Laboratorio Clínico del Hospital “Dr. Jaime Mendoza”.....	133
	CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO.....	135
3.1	Enfoque, tipo y diseño de investigación.....	135
3.1.1	Enfoque de la investigación.....	135
3.1.2	Tipo y diseño de investigación.....	135
3.2	Población y muestra.....	135
3.2.1	Población.....	135
3.2.2	Muestra.....	135
3.3	Variables.....	136
3.3.1	Identificación de variables.....	136
3.3.2	Diagrama de variable.....	137
3.4	Criterios de inclusión y exclusión.....	138
3.5	Procedimientos para la recolección de la información.....	138
3.5.1	Fuente de recolección de la información.....	138
3.5.2	Instrumentos.....	139
3.6	Procedimiento laboratorial.....	139
3.6.1	Fase preanalítica.....	140
3.6.2	Fase analítica.....	142
3.6.2.1	Procesamiento de las muestras clínicas.....	142

3.6.2.2	Determinación de glicemia	142
3.6.2.3	Determinación de HbA1c	149
3.7	Procesamiento y análisis de los datos.....	152
3.8	Delimitaciones de la investigación.....	153
CAPÍTULO IV RESENTACIÓN DE RESULTADOS		154
4.1	Resultados de los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada.....	155
4.2	Resultados descriptivos de factores de riesgo predominantes.....	157
4.3	Asociación de los niveles de HbA1c y los factores de riesgos no modificables..	168
4.4	Discusión	177
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		189
5.1	Conclusiones.....	189
5.2	Recomendaciones	190
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		194
ANEXOS		219
Anexo 1: Consentimiento informado		220
Anexo 2: Cuestionario.....		221
Anexo 3: Hoja de registro, pruebas laboratoriales		223
Anexo 4: Hoja de registro		224
Anexo 5: Estructura de la base de datos.....		225
Anexo 6: Flujograma de trabajo y procedimiento laboratoriales.....		226
Anexo 7: Flujograma control de calidad.....		230
Anexo 8: Correlación entre glucosa y HbA1c		231

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Proyecciones de la prevalencia mundial de la diabetes en el grupo de edad de 20 a 79 años (millones)	6
Figura 2: Islote de Langerhans.....	23
Figura 3: Síntesis y procesamiento de la molécula de insulina.....	28
Figura 4: Resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa.....	31
Figura 5: Complicaciones a largo plazo de la diabetes.....	36
Figura 6: Clasificación del pie diabético según Wagner.....	44
Figura 7: Desarrollo de la diabetes de tipo 2.....	68
Figura 8: Esquema de los diferentes tipos de hemoglobina.....	78
Figura 9: Relación de la concentración de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares.....	80
Figura 10: Reducción de la HbA1c en relación a la disminución de complicaciones de la Diabetes Mellitus 2	80
Figura 11: Termómetro del diabético. Valores equivalentes de la hemoglobina glicada y de la glicemia plasmática, y sus respectivos significados clínicos.f.....	89
Figura 12: Diagrama de Flujo para la Investigación de Sospecha de DM2 en adultos recién diagnosticados, basado en datos de poblaciones europeas blancas.....	97
Figura 13: Factores de riesgo para el desarrollo de DM2	111
Figura 14: Factores de riesgo para el desarrollo de DM2	130
Figura 15: Pirámide de la alimentación saludable	131

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Prevalencia de diabetes en adultos (20-79 años) en regiones de la FID en 2021 y 2045, clasificada según la prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad de 2021.....	8
Cuadro 2: Bolivia: Casos de Diabetes, 2015 – 2017.....	12
Cuadro 3: Productos de las células de los islotes pancreáticos.....	23
Cuadro 4: Efectos de los estados nutricionales.....	26
Cuadro 5: Insulina no Humana y Mutante.....	32
Cuadro 6: Adultos (20-79 años) con diabetes no diagnosticada por clasificación de ingresos del Banco Mundial en 2021.....	47
Cuadro 7: Los 10 principales países o territorios por número de adultos (20-79 años) con diabetes en 2021 y 2045.....	48
Cuadro 8: Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica.....	50
Cuadro 9: Etapas de la fisiopatología de DM2.....	66
Cuadro 10: Tipos de hemoglobinas glicadas.....	77
Cuadro 11: Glucemia media estimada.....	85
Cuadro 12: Criterios para el cribado de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos.....	93
Cuadro 13: Criterios que definen la prediabetes.....	94
Cuadro 14: Criterios para el diagnóstico de diabetes.....	95
Cuadro 15: Metas glucémicas para adultos mayores con diabetes.....	103
Cuadro 16: Detección basada en el riesgo de DM2 o prediabetes en niños y adolescentes asintomáticos en un entorno clínico.....	110
Cuadro 17: Clasificación del estado ponderal y el riesgo de enfermedad.....	119
Cuadro 18: Operacionalización de las variables.....	137
Cuadro 19: Pruebas de Laboratorio.....	142

Cuadro 20: Volúmenes para pipetear en tubos de ensayo..... 145

Cuadro 21: Valores de referencia de HbA1c 152

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Nivel de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	155
Tabla 2: Nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	156
Tabla 3: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sexo	157
Tabla 4: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según grupo etario	158
Tabla 5 : Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según antecedentes familiares	159
Tabla 6: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según consumo de verduras y frutas	160
Tabla 7: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según actividad física	161
Tabla 8: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sean o no fumadores	162
Tabla 9: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según Índice de Masa Corporal.....	163
Tabla 10: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según hipertensión arterial	165
Tabla 11: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según perímetro de cintura.....	167
Tabla 12: Asociación del control de HbA1c y sexo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	168
Tabla 13: Asociación del control de HbA1c y grupo etario en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	169
Tabla 14: Asociación del control de HbA1c y antecedentes familiares de diabetes en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	170
Tabla 15: Asociación del control de HbA1c y Consumo de verduras y frutas en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	171
Tabla 16: Asociación del control de HbA1c y actividad física en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	172
Tabla 17: Asociación el control de HbA1c y tabaquismo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	173
Tabla 18: Asociación del control de HbA1c e Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	174

Tabla 19: Asociación del control de HbA1c e hipertensión arterial en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	175
Tabla 20: Asociación del control de HbA1c y perímetro de cintura en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	176

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Nivel de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	155
Gráfico 2: Nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	156
Gráfico 3: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sexo.....	157
Gráfico 4: Pacientes con Mellitus Tipo 2 según grupo etario.....	158
Gráfico 5: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según antecedentes familiares.....	159
Gráfico 6: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según consumo de verduras y frutas	160
Gráfico 7: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según actividad física	161
Gráfico 8: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sean o no fumadores	162
Gráfico 9: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según Índice de Masa Corporal....	163
Gráfico 10: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según hipertensión arterial	165
Gráfico 11: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según perímetro de cintura.....	167

ABREVIATURAS

AACC	American Association for Clinical Chemistry (Asociación americana de Química Clínica)
ACG	Autocontrol Glucémico
ACV	Accidente cardiovascular
AD	Antidiabéticos Orales
ADA	Asociación Americana de la Diabetes
ADAG	A1c Derived Average Glucose (A1c Glucosa Media Derivada)
ADAL	Asociación Latinoamericana de Diabetes
AFR	África
CAD	Cetoacidosis Diabética
DB	Glucemia Basal en Ayunas
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DG	Diabetes Gestacional
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP	Diabetes Prevention Program (Programa de Prevención de Diabetes)
eAG	Estimated Average Glucose (Glucosa Promedio estimada)
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Asociación europea para el estudio de la Diabetes)
ECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
EUR	Europa
FPG	Fasting Plasma Glucose (Glucosa Plasmática en Ayunas)
FRCV	Factores de Riesgo Coronario y/o cardiovascular
GBA	Glucemia basal alterada
GHb	Glycosilated Hemoglobin (Hemoglobina Glicosilada)
GLP	Glucagón Tipo 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HTA	Hipertensión arterial
IDF	Federación Internacional de Diabetes

IFCC	International Federation of Clinical Chemistry (Federación Internacional de Química Clínica)
INS	Insulina
ITG	Intolerancia a la glucosa
MCG	Monitorización continua de glucosa
MENA	Oriente Medio y África del Norte
MET	Metformina
MR	Método de Referencia
NAC	América del Norte y el Caribe
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program (Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina)
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test (Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
PGA	Perfil Glucémico Ambulatorio
PRE-DM	Prediabetes
RCV	Riesgo Coronario y/o cardiovascular
RI	Resistencia a la insulina
SACA	América del Sur y Central
SEA	Sudeste Asiático
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SM	Síndrome Metabólico
SOG	Sobrecarga Oral de Glucosa
TER	Tiempo en Rango Glucémico
TNF	Factor de necrosis tumoral
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study (Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido)
UMSA	Universidad Mayor de San Andrés
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
WP	Pacífico Occidental.

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

La diabetes, es un síndrome clínico caracterizado por aumento de los niveles de glucosa sanguínea causado por alteraciones en la secreción de la insulina (en su acción o en ambos) y que se asocia a otros trastornos del metabolismo intermedio. La expresión más severa de la diabetes conduce a la cetoacidosis y el estado hiperosmolar no cetósico.

Está claro que varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, incluyen la destrucción autoinmune de las células beta, la disminución en la producción de insulina y las anormalidades que resultan de la resistencia a la acción de la insulina. Las dos últimas pueden coexistir en un mismo paciente. (1)

Esta enfermedad corresponde a uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica heterogénea caracterizada por hiperglicemia crónica. (2)

En realidad, la hiperglicemia crónica produce disfunción y daño permanente en diversos órganos, resultando en complicaciones específicas de la DM: retinopatía, que puede llegar a la ceguera; nefropatía, que puede conducir a enfermedad renal terminal; neuropatía con riesgo de úlceras en los pies, artropatía de Charcot, amputaciones; compromiso autonómico gastrointestinal, genitourinario y cardiovascular. Además, los pacientes con DM tienen mayor incidencia y severidad de enfermedad arterial periférica, cerebrovascular y coronaria, siendo esta última la principal causa de mortalidad asociada a la diabetes.

En su desarrollo hay varios procesos patogénicos involucrados que incluyen trastornos genéticos, autoinmunes, ambientales y otras anomalías que provocan diferentes grados de alteración en la función de las células beta (cel-B), con la consecuente deficiencia en la secreción de insulina y distintos grados de resistencia a la hormona, alterando la respuesta tisular a la acción insulínica. (3)

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades complejas, determinadas por múltiples factores genéticos y ambientales, cuyo resultado final es la aparición de hiperglucemia y, con ella, el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares que condicionan el pronóstico de los pacientes. (4)

La DM1 es producida por destrucción de las cel-B, provocando una deficiencia absoluta

de insulina que habitualmente determina un cuadro clínico de inicio agudo, tendencia a la cetosis y dependencia vital a la insulina exógena. (3)

Sin embargo, existe una forma de presentación de lenta progresión que inicialmente puede no requerir insulina y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen aquellos casos denominados por algunos como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Recientemente se ha reportado una forma de DM1 que requiere insulina y no está mediada por autoinmunidad. (5)

La prediabetes corresponde a un estado de hiperglicemia intermedia en que los valores de glicemia son mayores que los normales, y menores a los criterios diagnósticos de DM. Esta categoría está incluida en la clasificación de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y de la Organización Mundial de Salud (OMS) para identificar a individuos de alto riesgo de desarrollar DM. Los individuos con pre-DM son habitualmente obesos, con resistencia a la insulina (RI) y con diferentes grados de falla de cel-B. En esta etapa junto a la disglucemia, se presenta hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción endotelial y estado proinflamatorio, lo que contribuye al riesgo de accidente cerebrovascular (ACV). (3)

La DM2 es la forma más frecuente, responsable del 90% al 95% de todos los casos de DM. Su incidencia y prevalencia están aumentando en forma epidémica, debido al aumento del sedentarismo, obesidad y mayor expectativa de vida de la población. (3)

Además, su patogenia es multifactorial, con fuerte base hereditaria, y es causada por una combinación de factores genéticos y ambientales que resultan en RI y disfunción de la cel-B. En algunos casos hay predominio de RI con deficiencia relativa de insulina y en otros predomina el defecto secretor con RI. (6)

Agregando a lo anterior la DM2 es una enfermedad causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y conductuales. Es necesario identificar a las personas con alto riesgo de DM2 para poder ofrecerles intervenciones que han demostrado retrasar o evitar la enfermedad. La mitad de las personas de más de 65 años en los Estados Unidos tienen prediabetes, y muchas personas con DM1 y DM2 no son conscientes de que la padecen.

Según estudios, se determina que los factores de riesgo genéticos, ambientales y metabólicos están relacionados y contribuyen al desarrollo de la DM2. Los antecedentes familiares de DM, la edad, la obesidad y la inactividad física identifican a los individuos

con mayor riesgo. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, así como sus hijos, tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2. La RI aumenta el riesgo de que una persona desarrolle una intolerancia a la glucosa y una DM2. Los individuos que tienen RI comparten muchos de los mismos factores de riesgo que los que padecen DM2. Entre ellos se encuentran la hiperinsulinemia, la dislipidemia aterogénica, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión, el estado protrombótico, la hiperuricemia y el síndrome de ovario poliquístico. Las intervenciones para la prevención y el retraso de la DM2 van encaminadas a transformar los factores de riesgo y concienciar a promover el cribado, la detección precoz y el tratamiento en las poblaciones de alto riesgo con el objetivo de disminuir las complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. (7)

El control de la glucosa en sangre se evalúa principalmente a través de la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que es un examen para la DM2 y Prediabetes. Mide el nivel promedio de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos 3 meses. (8)

Se debe agregar que la monitorización continua de la glucosa en sangre también juega un papel importante en la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento para los pacientes diabéticos.

En otras palabras, el sistema de monitorización continua de glucosa es un dispositivo que mide los niveles de glucosa de manera continua, en tiempo real. Se obtiene información sobre los niveles de glucosa a lo largo de todo el día. (9)

A saber, el autocontrol de la glucosa en sangre capilar ayuda en el control y ajuste del fármaco, especialmente en pacientes con terapia de insulina.

En el comienzo del siglo XXI, la prueba de HbA1c se ha convertido en algo indispensable en el día a día de los profesionales que atienden al paciente con diabetes, considerada como prueba “Gold Standard” no solo para el manejo del control glucémico, sino en una viga maestra sobre la que se sustenta toda una serie de situaciones que afectan la atención a la diabetes. (10)

Agregando a lo anterior las determinaciones de HbA1c, son el eje central del control de los pacientes con diabetes debido a que con base en estos valores se ha establecido las metas para el control y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad y el control de las complicaciones a mediano y largo plazo. (11)

La HbA1c se ve afectada por muchos otros factores. Estudios muestran que la HbA1c está relacionada con el estilo de vida de las personas, como el ejercicio extenuante y el control de los carbohidratos. Estudios recientes sugieren que los resultados de HbA1c se ven afectados por la anemia por deficiencia de hierro y están relacionados con el grado de anemia. Por otro lado, la HbA1c también se considera un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes (12). En la actualidad, la investigación sobre HbA1c se centra principalmente en el control de la diabetes y el estándar de detección. Muchos estudios creen que la HbA1c está relacionada con muchos factores, pero los resultados son controvertidos.

Por lo tanto, se realiza esta tesis con el objeto de cuantificar la hemoglobina glicosilada y su asociación con factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza”.

1.1 Antecedentes del tema de investigación

Para la OMS, la diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (Hiperglucemia), que con el tiempo conduce a daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones, los nervios y otros órganos. La más común es la DM2 (generalmente en adultos) que ocurre cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina o no produce suficiente insulina. En las últimas tres décadas, la prevalencia de la DM2 ha aumentado drásticamente en países de todos los niveles de ingresos. (13)

Según la Sociedad Española de Diabetes (SED), la glucosa elevada puede ser perjudicial "para todo el organismo, pero principalmente para el corazón, el riñón y las arterias, por lo que las personas que tienen diabetes y no lo saben o no la tratan tienen más riesgo de problemas renales, infartos, pérdida de visión y amputaciones de miembros inferiores". (14)

La DM es un problema mundial, y está relacionada al incremento de factores de riesgo como la obesidad, el sobrepeso y la modificación de los estilos de vida de la población. En 2015, la Federación Internacional de Diabetes (FID), estimó que 415 millones de personas tenían diabetes y que este número se incrementaría a 642 millones para el 2040. (15)

La FID e International Diabetes Federation (IDF) 2021, estima que: Uno de cada 10 adultos (20-79 años) tiene diabetes (537 millones de personas). Uno de cada dos adultos con diabetes no está diagnosticado (240 millones de personas). El 9% del gasto en salud

mundial se destina a la diabetes (966,000 millones de dólares) (16)

El aumento de la prevalencia de la DM2 se asocia con niveles más altos de urbanización, envejecimiento poblacional y hábitos poco saludables, incluyendo la actividad física insuficiente y un mayor consumo de comida no saludable. Las causas del aumento de la incidencia de la DM1 aún no están claras.

Para el diagnóstico de la DM se mide la concentración sanguínea de una proteína, la hemoglobina A1c (llamada hemoglobina glucosilada o glicosilada). La hemoglobina es una sustancia de color rojo, que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos (eritrocitos). Cuando la sangre está expuesta a hiperglucemia durante un tiempo, la glucosa se une a la hemoglobina y forma hemoglobina glucosilada. La concentración de hemoglobina A1c (fracción de la hemoglobina sujeta a A1c) refleja la tendencia de la glucemia a largo plazo y no su comportamiento ante cambios rápidos. (17)

Esta prueba, es una herramienta importante para el manejo de la diabetes, pero no reemplaza el monitoreo del azúcar en la sangre que se hace regularmente en la casa. Los niveles de azúcar en la sangre suben y bajan a lo largo del día y la noche, y la prueba de HbA1c no capta estos cambios. Dos personas pueden tener el mismo valor de HbA1c, una con niveles estables de azúcar en la sangre y la otra con aumentos y descensos abruptos. (18)

Por lo tanto, los niveles de HbA1c ayudan indirectamente a identificar cuán eficaz es el tratamiento y cómo ha estado la glucemia del paciente en los últimos meses por lo que el presente estudio tiene por finalidad la cuantificación de la HbA1c y su asociación con factores de riesgo en pacientes con DM2 en el Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” dependiente de la Caja Nacional de Salud.

1.2 El problema y su importancia

La DM, comúnmente llamada diabetes, es una afección grave a largo plazo (crónica) que ocurre cuando se producen niveles elevados de glucosa en la sangre porque el cuerpo no puede producir suficiente hormona insulina o no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. (16)

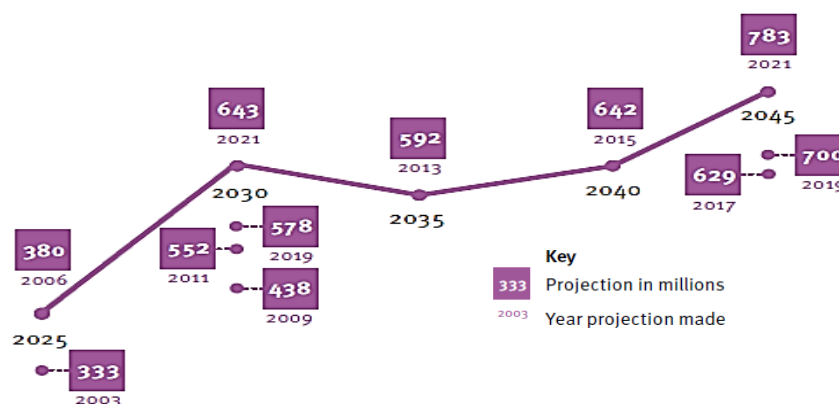
La IDF, estimó el 2017 que la prevalencia ajustada de diabetes para Bélgica era de 9.2% entre los adultos de 20-79 años, solo Norteamérica (11.1%) y el Sur de Asia (10.8%) tenían tasas mayores. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 34 millones

(9%) residen en Europa. El crecimiento en el número de casos esperado (62%) para el año 2045 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas. La expectativa de crecimiento se basa en la prevalencia alta de las condiciones que preceden a la diabetes como la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Aún más grave es que el 40% de los pacientes con diabetes ignoran su condición. (5)

Según FID en 2000, la estimación mundial de la prevalencia de la diabetes en el grupo de edad de 20 a 79 años fue de 151 millones, cerca de la estimación de la OMS en ese momento (150 millones). La estimación más reciente de la OMS (2014) de 422 millones de personas con diabetes estaba también muy cerca de la estimación de la FID de 415 millones de personas con diabetes en 2015. Desde entonces, las estimaciones de la FID han indicado aumentos alarmantes en el número de personas que viven con diabetes, más del triple de la cifra de 2000 a la actual (2021). Estimación de 537 millones. (16)

A nivel mundial, más de uno de cada 10 adultos vive ahora con diabetes. Además, hay una lista creciente de países donde uno de cada cinco o incluso más de la población adulta tiene diabetes. Desde la primera edición en 2000, la prevalencia estimada de diabetes en adultos de 20 a 79 años de edad se ha más que triplicado, de aproximadamente 151 millones (4,6% de la población mundial en ese momento) a 537 millones (10,5%) en la actualidad. Sin una acción suficiente para abordar la situación, predecimos que 643 millones de personas tendrán diabetes para 2030 (11,3% de la población). Si las tendencias continúan, el número aumentará a la asombrosa cifra de 783 millones (12,2 %) para 2045. (16)

Figura 1: Proyecciones de la prevalencia mundial de la diabetes en el grupo de edad de 20 a 79 años (millones)



Fuente: IDF Diabetes Atlas 2021-10 Th Edition

Las personas que viven con diabetes corren el riesgo de desarrollar varias complicaciones

debilitantes y potencialmente mortales, lo que lleva a una mayor necesidad de atención médica; sin estas acciones tendremos menor calidad de vida y muerte prematura. A nivel mundial, la diabetes se encuentra entre las 10 principales causas de mortalidad. (16)

Con respecto a la prevalencia de diabetes se estima para el año 2021 y se proyecta para los años 2030 y 2045. Las estimaciones de diabetes son para adultos de 20 a 79 años e incluyen tanto DM1 como de DM2, así como diabetes diagnosticada y no diagnosticada. (16)

A continuación, se describen las estimaciones de diabetes según: edad, género, procedencia, región y país.

- Distribución por edad: Las estimaciones de diabetes para 2021 muestran una prevalencia creciente de diabetes por edad. Se prevén tendencias similares para 2045. La prevalencia es más baja entre los adultos de 20 a 24 años (2,2% en 2021). Entre los adultos de 75 a 79 años, se estima que la prevalencia de la diabetes será del 24% en 2021 y se prevé que aumente al 24,7% en 2045. El envejecimiento de la población mundial (60 años o más) producirá una proporción cada vez mayor de personas con diabetes.
- Distribución por género: La prevalencia estimada de diabetes en mujeres de 20 a 79 años es ligeramente inferior a la de los hombres (10,2% frente a 10,8%). En 2021, hay 17,7 millones más de hombres que de mujeres que viven con diabetes.
- Distribución urbana y rural: En 2021, más personas con diabetes viven en áreas urbanas (360,0 millones) que en áreas rurales (176,6 millones); la prevalencia en áreas urbanas es del 12,1% y en áreas rurales del 8,3%. En áreas urbanas se espera que aumente a 596,5 millones en 2045, como resultado de la urbanización global. Para 2045, se estima que la prevalencia prevista de diabetes en áreas urbanas aumentará a 13,9%, debido al envejecimiento de la población.
- Distribución regional: Se ha utilizado estimaciones y proyecciones de prevalencia comparativa a nivel regional y nacional de la FID. La región MENA (Oriente Medio y África del Norte) tiene la prevalencia comparativa más alta de diabetes (18,1%) en personas de 20 a 79 años de edad en 2021. Se espera que esta estimación aumente, y la Región MENA seguirá teniendo la prevalencia comparativa más alta en 2045 (20,4%).
- La Región AFR (África) tiene actualmente la prevalencia comparativa más baja

(5,3 %), lo que puede atribuirse en parte a los bajos niveles de urbanización y la baja prevalencia de sobrepeso y obesidad. Se estima que su prevalencia aumentará del 4,5% en 2021 al 5,2% en 2045, un aumento de menor magnitud que en otras regiones de la FID (Cuadro N° 1). Es probable que esto sea una subestimación dada la rápida urbanización y los cambios esperados en los estilos de vida y los ecosistemas en esta región.

Cuadro 1: Prevalencia de diabetes en adultos (20-79 años) en regiones de la FID en 2021 y 2045, clasificada según la prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad de 2021

Rango	Región de las FID	2021			2045		
		Nº de personas con diabetes (millones)	Prev. de diabetes (%)	Prev. Comparativa de diabetes (%)	Nº de personas con diabetes (millones)	Prev. de diabetes (%)	Prev. Comparativa de diabetes (%)
	Mundo	536.6	10.5	9.8	783.2	12.2	11.2
1	MENA (Oriente Medio y África del Norte)	72.7	16.2	18.1	135.7	19.3	20.4
2	NAC (América del Norte y el Caribe)	50.5	14.0	11.9	62.8	15.2	14.2
3	SEA (El Sudeste de Asia)	90.2	8.7	10.0	151.5	11.3	11.3
4	WP (Pacífico Oeste)	205.6	11.9	9.9	260.2	14.4	11.5
5	SACA (América del Sur y Central)	32.5	9.5	8.2	48.9	11.9	9.8
6	EUR (Europa)	61.4	9.2	7.0	69.2	10.4	8.7
7	AFR (África)	23.6	4.5	5.3	54.9	5.2	5.6

Fuente: IDF, Diabetes Atlas 10 Th edition 2021

Los países con el mayor número de adultos con diabetes de 20 a 79 años en 2021 son China, India y Pakistán. Se prevé que sigan siéndolo en 2045. Los países que tienen el mayor número de personas con diabetes no tienen necesariamente la prevalencia más alta. Así mismo, las tasas comparativas de prevalencia de diabetes más altas en 2021 se reportan en Pakistán (30,8%), la Polinesia Francesa (25,2%) y Kuwait (24,9%). También se espera que estos países tengan la prevalencia comparativa general de diabetes más alta en 2045, con cifras en Pakistán que alcanzan el 33,6%, Kuwait el 29,8% y la Polinesia Francesa el 28,2%. Mientras la situación de la diabetes en América del Sur y Central, La FID proyectó que el número de personas con diabetes en la Región SACA aumentará en un 48%, alcanzando los 49 millones en 2045. Durante el mismo período, la prevalencia de diabetes aumentará en un 25%, alcanzando el 11,9%. (16)

Además, la DM2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 569 millones de habitantes. Siendo las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales. Además, la diabetes es la primera causa de ceguera,

insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica.

Teniendo en cuenta que la diabetes es el resultado de un proceso fisiopatológico iniciado muchos años atrás de su aparición clínica. Las condiciones que determinan la aparición de la DM2 y sus comorbilidades están presentes desde los primeros años de vida.

Al igual que la desnutrición en la vida intrauterina y/o en los primeros años de vida persiste como un problema de salud (y un factor de riesgo para tener diabetes) en muchas regiones de Latinoamérica. Sin embargo, la obesidad ha desplazado a la desnutrición como el principal reto a resolver. La prevalencia ha aumentado en niños, adolescentes y en especial en adultos jóvenes.

Otro factor a tomar en cuenta son los ambientales como los cambios en los patrones de alimentación, el incremento en el acceso y consumo de alimentos y bebidas con alta densidad calórica, la disminución del tiempo dedicado a la actividad física y el incremento de los periodos asignados a labores sedentarias son las causas mayores del incremento en la prevalencia de la obesidad y en la mayoría de los países latinoamericanos (con excepción de las mujeres en Argentina y de los hombres en Costa Rica), más del 40% de los adultos tienen un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 25 kg/m².

Es necesario recalcar que la población afectada es heterogénea en cuanto a edad y características sociodemográficas. El aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y de diversos factores de riesgo cardiovascular se debe al aumento del número de personas que pesan más de lo normal. El síndrome metabólico, que se caracteriza por la coexistencia de tres o más de las siguientes condiciones: obesidad abdominal, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, presión arterial anormal o niveles de glucosa en sangre, además es un constructo clínico que permite la detección de casos con alto riesgo de tener diabetes incidente a mediano plazo. Su prevalencia es alta en Latinoamérica, pero el valor exacto depende del tipo de muestreo empleado o del criterio usado para el diagnóstico. Las comorbilidades de la obesidad ocurren en personas de ascendencia amerindia con IMC más bajos que los informados en los caucásicos. (6)

Existen algunas peculiaridades de las personas con diabetes que residen en Latinoamérica, siendo una de ellas que los movimientos migratorios de las provincias hacia las capitales o a los Estados Unidos determinan cambios mayores de conducta que

incrementan el riesgo de tener diabetes y otras enfermedades crónicas. En 2018, el 82% de la población latinoamericana se concentraba en zonas urbanas. La prevalencia de diabetes es menor en regiones rurales. (6)

La etnicidad amerindia o afroamericana, se asocia a peculiaridades de la expresión clínica. El componente genético amerindio aumenta el riesgo de tener diabetes. Existen variantes en los genes SLC16A11 y HNF1A que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad; su prevalencia es mayor en mestizos que lo informado en otros grupos étnicos. La población de origen nativo americano se expresa la diabetes a una edad menor y con índices de masa corporal más bajos comparados con los caucásicos. Algunas comorbilidades (como el colesterol de HDL bajo y la hipertrigliceridemia) y complicaciones crónicas (como la retinopatía y la nefropatía) son más comunes en los mestizos. La etnicidad afroamericana aumenta el riesgo de tener hipertensión arterial y obesidad. Finalmente, algunas infecciones como la tuberculosis o la hepatitis C son más comunes en las personas con diabetes que viven en Latinoamérica.

Alrededor del 50% de los pacientes que padecen de DM2 sufren de hipertensión arterial. Un gran número de ellos tiene al menos un factor de riesgo cardiovascular (86,7%). Si se consideran solamente los factores de riesgo modificables (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo), el 65% de los casos presentan una o más condiciones que podrían ser tratadas para reducir su riesgo cardiovascular. La dislipidemia es una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con DM2. (5)

El valor promedio de triglicéridos y colesterol no HDL es mayor en los pacientes con diabetes al compararlo con el resto de la población (aún al controlar por variables de confusión). Valores de colesterol LDL mayores de 100 mg/dl son encontrados en el 74.8% (IC 95%: 72.5-76.9%) de los casos de DM2 previamente diagnosticados.

A medida que la población envejece, las características clínicas de los pacientes diabéticos son diversas. La aparición temprana de la diabetes en poblaciones mestizas eleva los costos sociales y económicos, ya que aumenta la probabilidad de complicaciones crónicas y discapacidad prematuras. En México el porcentaje de personas menores de 40 años fue del 5,8% en 2006. Sin embargo, al considerar el número total de casos de diabetes, el 22,7% de las personas menores de 40 años están afectadas. Al ser, los adultos jóvenes el grupo etario predominante, se presenta este fenómeno. El nivel medio de educación entre los

jóvenes con diabetes es más alto, pero el nivel socioeconómico es más bajo. La hipertensión arterial y el hipercolesterolemia son menos comunes en jóvenes. Tienen una mayor prevalencia de colesterol HDL es bajo, en contraste con otros. (19)

En el otro extremo, se encuentran las personas ancianas, en quienes se encuentran dos expresiones fenotípicas. La primera corresponde a los casos con diabetes de inicio temprano. Al convertirse en adultos mayores, están expuestos a la diabetes y muchos de ellos tendrán complicaciones crónicas. Por ende, un alto porcentaje será dependiente de terceros y su tratamiento será complejo. El segundo grupo se compone de los casos identificados después de los 70 años, ellos tienen una prevalencia baja de complicaciones microvasculares y su glucemia se mantiene estable con dosis bajas de uno o dos medicamentos antidiabéticos. Los dos grupos están representados en proporciones similares. La diabetes aumenta la prevalencia de los problemas geriátricos como las caídas, las limitaciones funcionales o cognitivas y el empleo de múltiples fármacos. (5)

En un estudio multicéntrico basado en encuestas llenadas por médicos (n=3,592) de Argentina, Brasil, Chile, México, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Perú y Venezuela. El 43,2% de los casos tenían una HbA1c >7%, pese a que más del 90% tomaban uno o más medicamentos antidiabéticos. El tratamiento con insulina es utilizado con menor frecuencia a la observada en otras regiones (19% vs >30% en Europa). Las causas más comunes de la ineficacia del tratamiento son la ausencia de programas que empoderen al paciente en la adopción de un estilo de vida saludable, la inercia terapéutica, la depresión y la falta de adherencia al tratamiento farmacológico. (5)

- **Diabetes Mellitus Tipo 2 en Bolivia**

La diabetes es un problema de desarrollo; como resultado, las familias que frecuentemente padecen esta enfermedad caen aún más en la pobreza. (20). El diagnóstico y el tratamiento temprano son clave para prevenir las complicaciones de la enfermedad y lograr resultados saludables.

La DM2 se considera una enfermedad silenciosa y está aumentando a un ritmo cada vez más alarmante. La causa del brote de DM2 en la población indígena de Bolivia no ha sido completamente dilucidada hasta la fecha, aunque se puede decir que es una combinación compleja de genética, cambios en el estilo de vida y estrés, psicología social, todo esto, relacionado con el proceso de colonización y asimilación que enfrentó nuestro pueblo. (21)

El Instituto Nacional de Estadística (INE) informó que, a nivel nacional, en el periodo 2016 se presentaron 138.124 casos de personas con esta enfermedad, respecto al periodo 2015, cuando se observaron 98.100 casos y registros disponibles hasta agosto de 2017, como se observa en el cuadro siguiente.

Cuadro 2: Bolivia: Casos de Diabetes, 2015 – 2017

Tipo de Diabetes	2015	2016
Diabetes Gestacional	670	1.016
Diabetes Tipo 1	16.541	18.351
Diabetes Tipo 2	80.889	118.757
Total	98.100	138.124

Fuente: Instituto Nacional de estadística- Ministerio de Salud

Las principales causas de diabetes en Bolivia son el sobrepeso, obesidad, sedentarismo y malos hábitos de alimentación. Esta enfermedad ocasiona trastornos metabólicos debido al aumento de nivel de glucosa en la sangre. (22)

En la gestión 2017, según datos de INE (Bolivia) se registraron 372.166 casos positivos de diabetes siendo Santa Cruz es el departamento con mayor cantidad de casos de diabetes, 39.296 casos en 2015, 61.689 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 33.917 casos, seguido del departamento de La Paz, con 15.424 casos en 2015, 18.865 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 8.453 casos, luego Cochabamba, con 14.325 casos en 2015, 18.009 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 9.415 casos, continúa Tarija, con 8.987 casos en 2015, 12.060 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 6.147 casos, Beni, 7.897 casos en 2015, 10.705 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 6.395 casos, Oruro, 4.301 casos en 2015, 6.479 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 3.624 casos, Chuquisaca, registrándose 4.186 casos en 2015, 5.418 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 3.097 casos, Potosí, 2.783 casos en 2015, 3.983 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 1.754 casos, y finalmente Pando, con 901 casos en 2015, 916 casos en 2016 y hasta agosto de 2017, 715 casos. (22)

Según el Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS, 2017), la prevalencia de diabetes en Bolivia es del 6,6%, lo que significa que 362.000 personas vivirán con la enfermedad y cada año alrededor de 5.260 personas entre 20 y 79 años morirán a causa de diabetes. (23)

Al ser la diabetes una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, amputación de los miembros inferiores, entre

otros; se hace imprescindible la prevención diagnóstica y el tratamiento oportuno, esto conlleva a fortalecer las competencias del personal de laboratorio que realiza los análisis de diagnóstico clínico de glicemia y HbA1c. (23)

El Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (Expert Committee on the Diagnosis and Classification) recomendó la glucemia en ayunas, como criterio de diagnóstico de diabetes con un valor ≥ 126 mg/dl ya que esta prueba era más conveniente para los pacientes, menos costosa y con mayor reproducibilidad que la glucemia a las dos horas poscarga.

El diagnóstico y el manejo de diabetes se fundamentan en el laboratorio clínico, de ahí la importancia y la responsabilidad que éste tiene en el contexto del manejo de la epidemia. De acuerdo con la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes” correspondiente al año 2010, que incorporó la HbA1c como el primer criterio de diagnóstico de la diabetes, dando cumplimiento a la recomendación del Comité Internacional de Expertos (International Expert Committee) para su introducción como prueba de diagnóstico de la diabetes en 2009, los criterios de la diabetes se modificaron sustancialmente, criterios y condiciones a los cuales se deben ajustar los médicos y los laboratorios clínicos que manejan pacientes con diabetes. (24)

Los criterios de aplicación de la HbA1c en el contexto de la diabetes varían de acuerdo al momento del paciente: si se usa para diagnóstico de diabetes o para monitoreo.

1.2.1 Identificación del problema

La DM2 es el tipo más común de diabetes y representa más del 90% de todas las diabetes en todo el mundo (16). Según las FDI, alrededor de 537 millones de adultos viven con diabetes y se espera que esta cifra aumente a 643 millones para 2030. (25)

En esa misma línea, la IDF y la OMS coinciden en que la diabetes es una de las emergencias sanitarias mundiales de más rápido crecimiento en el siglo XXI, un problema sanitario mundial. Según las estimaciones, en 2021 más de 500 millones de adultos (en concreto, 537 millones) de entre 20 y 79 años tenían diabetes en todo el mundo. Esto representa el 10,5% de la población mundial en este grupo de edad. (26)

Agregando a lo anterior en el marco del lanzamiento del nuevo pacto mundial contra la diabetes, la OMS publicó nuevos datos recopilados sobre este padecimiento a nivel

mundial. Uno de los datos más revelados es que en 2019 la diabetes fue la causa directa de 1.5 millones de muertes a nivel mundial, sin embargo, esta cifra no contempla las muertes por enfermedades cardiovasculares, renales crónicas o tuberculosis derivadas del padecimiento de la diabetes. (27)

En este sentido el 2014, el 8,5% de la población mayores de 18 años padecía diabetes. Así mismo en 2019, esta afección fue la causa directa de 1,5 millones de defunciones y, de todas las muertes por diabetes, un 48% tuvo lugar antes de los 70 años de edad. Además, otras 460.000 personas fallecieron a causa de la nefropatía diabética, y la hiperglucemia ocasiona alrededor del 20% de las defunciones por causa cardiovascular. (27)

Entre 2000 y 2019, las tasas de mortalidad por diabetes normalizadas por edades aumentaron en un 3%. En los países de ingresos medianos o bajos, la tasa de mortalidad por diabetes aumentó en un 13%. Además, la probabilidad de morir entre los 30 y los 70 años de edad por alguna de las cuatro principales enfermedades no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas o diabetes) se redujo en un 22% a escala mundial. (28)

Mientras que la OPS y la OMS apoyan al Ministerio de Salud, al anunciar que 1 de cada 10 bolivianos tiene diabetes, el Programa de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Salud reporta que el 90% de los casos son DM2 en personas mayores de 35 años. Además, informó que el 40% de los casos de ceguera diabética en Bolivia también derivaron en amputaciones de miembros inferiores, el 35% tuvo insuficiencia renal y el 30% falleció por problemas vasculares. En la ciudad de Santa Cruz la diabetes afecta alrededor del 10% de la población, de la cual el 8,5% tiene DM2. (29)

De igual manera el INE informó a nivel nacional que en el periodo 2016 se presentaron 138.124 casos de personas con esta enfermedad; respecto al período 2015 cuando se observaron 98.100 casos. Registros disponibles hasta agosto de 2017 señalan 73.517 casos de diabetes, la más común es la DM2 (22). Estos datos, permiten afirmar que, durante los últimos años, existe una tendencia a aumentar el número de casos en la población boliviana.

En este sentido en Bolivia, se detectan a diario más de 160 casos nuevos de diabetes en la población de 20 a 65 años, según la investigación de Farid Andrade. También se estima que existen 150.000 casos no diagnosticados. Andrade, un especialista mexicano en heridas crónicas, producidas por enfermedades como la diabetes, señaló que las

proyecciones epidemiológicas muestran que en Bolivia hay cerca de un millón de pacientes diabéticos, equivalente al 10% del total de la población del país (10.059.856). Según los datos del Ministerio de Salud, en 2013 se detectaron 50.000 casos nuevos de diabetes. En los primeros ocho meses del año lectivo se atendieron a 36.389 pacientes: 22.252 mujeres y 14.137 varones. (30)

Agregando a lo anterior en Bolivia el 40% de casos de ceguera se deben a diabetes, el 55% presenta pie diabético y 40% de los casos sufren amputaciones de miembros inferiores, 35% tienen insuficiencia renal, alrededor del 12% complicaciones neurológicas, 65% hipertensión, cerca del 20% presentan enfermedad cardiovascular y el 30% mueren por problemas vasculares. (29)

1.2.2 Planteamiento del problema

¿Cuál es la cuantificación de hemoglobina glicosilada y su asociación con factores de riesgo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 que acuden al Hospital Obrero No 6 Dr. Jaime Mendoza CNS?

1.3 Justificación

La DM2 es una enfermedad metabólica, que día a día presenta más casos a nivel mundial, presentándose a temprana edad, provocada por problemas relacionados con la nutrición (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta). Se debe a una utilización ineficaz de la insulina que produce el páncreas a nivel de las células beta, que se encarga de regular el transporte de glucosa a los tejidos (31).

En este sentido, en 2014, el 8,5% de las personas mayores de 18 años padecían diabetes. Asimismo, en 2019, la enfermedad fue la causa directa de 1,5 millones de muertes y del total de muertes por diabetes, el 48% ocurrió antes de los 70 años. Otras 460.000 personas mueren a causa de enfermedad renal diabética, y la hiperglucemia es responsable de aproximadamente el 20% de las muertes cardiovasculares. (28)

A menudo, las concentraciones de insulina son muy altas, en especial al comienzo de la enfermedad, pero la resistencia periférica a la insulina y el aumento de la producción hepática de glucosa determinan que estas altas concentraciones de insulina resultan insuficientes para normalizar la glucemia. Luego, la producción de insulina desciende, lo que exacerba la hiperglucemia. (32)

La OMS calculó que en el 2014 la prevalencia mundial de diabetes fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años. Para el 2021, se estima que 537 millones de personas tienen diabetes, y se prevé que esta cifra alcance los 643 millones para 2030 y 783 millones para 2045. Además, se estima que 541 millones de personas tendrán intolerancia a la glucosa en 2021 (28).

También se estima que más de 6,7 millones de personas de entre 20 y 79 años morirán por causas relacionadas con la diabetes en 2021. El número de niños y adolescentes (es decir, hasta 19 años) que viven con diabetes aumenta cada año. En 2021, más de 1,2 millones de niños y adolescentes tienen DM1. Los gastos sanitarios directos debido a la diabetes ya se acercan a un billón de dólares y superarán esta cifra en 2030. La hiperglucemia en el embarazo, afecta aproximadamente a uno de cada seis embarazos (33) y según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030. (13)

Según algunos estudios, se ha demostrado que el diagnóstico suele ser tardío, especialmente en la DM2, cuando el paciente presenta alguna de las manifestaciones clínicas y han transcurrido muchos años desde el inicio del fenómeno metabólico. Los estudios más recientes revelan que se requiere un periodo de al menos diez años, o incluso más, para tratar eficientemente una gran cantidad de condiciones médicas, como las infecciones, las úlceras de difícil curación, el pie diabético, la retinopatía, la enfermedad renal, la polineuropatía, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la hipoglucemia, la enfermedad macrovascular, el hígado graso y la enfermedad periodontal. En general, la DM2 se manifiesta mediante complicaciones microvasculares y macrovasculares (34)

Una dieta saludable, actividad física regular, mantener un peso corporal normal y evitar fumar pueden prevenir la diabetes tipo 2 o retrasar su aparición. (28)

Agregando a lo anterior según varios estudios se determina que los factores de riesgo genéticos, ambientales y metabólicos están relacionados y ayudan al desarrollo de la DM2. Los antecedentes familiares de DM, la edad, la obesidad y la inactividad física identifican a los individuos con mayor riesgo. Las poblaciones minoritarias también corren un mayor riesgo no solo por los antecedentes familiares y genéticos, sino también por la adaptación de los malos hábitos dietéticos y de ejercicio. (7)

En general la enfermedad aparece en adultos y es más frecuente a medida que avanza la edad. La glucemia es más alta después de la comida en los ancianos que en los más

jóvenes, sobre todo después de consumir elevadas cargas de hidratos de carbono, y tarda más tiempo en normalizarse, en parte como consecuencia de la acumulación de grasa visceral y abdominal y la disminución de la masa muscular. (35). Cabe mencionar que la DM2 es causada por una resistencia tisular a la insulina y una deficiencia en la secreción compensatoria de insulina.

En este sentido la obesidad y el aumento de peso son determinantes sustanciales de la RI en la DM2. Ambos se asocian con algunos determinantes genéticos, pero también reflejan el impacto de la dieta, el ejercicio y el estilo de vida. El tejido adiposo incrementa las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, que puedan comprometer el transporte de la glucosa estimulados por la insulina y la actividad del glucógeno sintasa muscular.

El tejido adiposo también parece funcionar como un órgano endocrino que libera múltiples factores (adipocinas) capaces de influir de manera favorable (adiponectina) y desfavorable (factor de necrosis tumoral- α , IL-6, leptina, resistina) sobre el metabolismo de la glucosa. (32)

La restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer también se asociaron con RI a una edad más avanzada y pueden reflejar las influencias ambientales prenatales sobre el metabolismo de la glucosa. (36)

La confirmación de la diabetes es hecha a partir de la verificación del resultado de exámenes laboratoriales que confirman la cantidad de glucosa circulante en la sangre: el examen de glicemia en ayunas, el test de glicemia capilar, el test de Tolerancia a glucosa (TOTG) y el examen de la HbA1c. (37)

De esta forma, además de emplear pruebas de laboratorio de cribado para el diagnóstico de la diabetes como la glicemia en ayunas; glucemia al azar, y prueba de tolerancia oral a la glucosa, también existe un recurso actual muy útil en el control de la glucemia: la prueba de la HbA1c, considerada la prueba de elección en la valoración del control glucémico. Prueba que debería ser empleada como referente de control del comportamiento del paciente diabético en su adherencia al tratamiento y de control para prevenir complicaciones. (32)

La HBA1C es la mejor expresión del control metabólico y representa el promedio de las glicemias de los últimos 3 meses. La ADA propone que en pacientes estables y compensados se realice dos veces al año y, por el contrario, en aquellos inestables o con tratamiento insulínico intensificado, recomienda efectuar cada 3 meses. (38)

El DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) ha demostrado que el mantenimiento de valores bajos de glucosa en pacientes con DM1 disminuye o previene el desarrollo de retinopatías, neuropatías y nefropatías. Se observó una disminución de las complicaciones entre un 50% y un 75% en el grupo tratado exhaustivamente, en el que consiguieron valores medios de HbA1c de un 7,2% (comparado con valores de un 9% en el grupo tratado convencionalmente). Además, siempre que se mantenga el control del azúcar en sangre, ayuda a proteger contra complicaciones visuales a largo plazo, complicaciones renales y neurológicas, así como enfermedades cardíacas o aterosclerosis, incluso muchos años después. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2 pueden evitarse por medio de un manejo intensivo de la glucosa en sangre y de la presión sanguínea (32).

Se ha encontrado reducciones en las complicaciones microvasculares de pacientes con DM2 en un estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido (UKPDS) y en un estudio japonés más reducido (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Ohkubo, 1995). En el UKPDS, las complicaciones microvasculares disminuyeron un 25%. En el grupo de pacientes tratados exhaustivamente (reducción de HbA1c de un 7,9% a un 7,0%). Un control estricto del azúcar en sangre y de la presión arterial ha ayudado a reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes y aproximadamente: en la reducción del 20% en las muertes relacionadas con la diabetes, una disminución del 40% en las complicaciones relacionadas con la enfermedad diabetes en los ojos, los riñones y los nervios, en un 40% en las enfermedades vasculares oclusión y reducir los ataques cardíacos en un 15%. Mantener un valor de HbA1c de aproximadamente el 7% reduce el riesgo de complicaciones visuales, renales y neurológicas a largo plazo en aproximadamente un 60%. Los mejores resultados se obtienen monitorizando el control de la glucemia mediante la determinación de HbA1c. (36)

El control glucémico se evalúa mediante la medición de la HbA1c. De un tiempo a esta parte se añaden la monitorización continua de glucosa (MCG) y el autocontrol glucémico (ACG) (39). La HbA1c sigue siendo el mejor marcador clínico del control glucémico a largo plazo, especialmente si se combina con el autocontrol de la glucosa en sangre, en pacientes con diabetes y ERC. Otros marcadores, como la albúmina glicosilada, que reflejan el control glucémico durante un período más corto, pueden ser de mayor valor para predecir los resultados clínicos en pacientes con ERC avanzada. (40)

Según directrices de la Asociación Brasileña de Diabetes, todo adulto mayor de 45 años debe controlar sus niveles de azúcar en sangre anualmente, ya que es entonces cuando aumenta el riesgo de desarrollar tanto prediabetes como DM2. Pero las personas con ciertos factores de riesgo para la enfermedad deben comenzar este examen antes, a partir de los 35 años. (41)

La prediabetes se ha relacionado con daños a largo plazo, entre otros, en el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones, incluso si no ha progresado a la DM2. La prediabetes también está relacionada con ataques cardíacos no reconocidos (asintomáticos). Esta puede avanzar a DM2, lo cual puede llevar a lo siguiente: Hipertensión arterial, colesterol alto, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad renal, daño en los nervios, enfermedad del hígado graso, daño ocular, incluida la pérdida de visión, Amputaciones. (42)

En el desarrollo de la DM2 se ha establecido que es necesaria la participación de factores genéticos y ambientales que determinan alteraciones en la secreción de insulina y en la acción de la hormona en los tejidos periféricos. La mayoría de los pacientes tienen sobrepeso y obesidad y con frecuencia la DM2 se asocia a hipertensión arterial y dislipidemia, formando parte del síndrome metabólico. (3)

La DM2 constituye un gran problema por el hecho de ser una enfermedad subdiagnosticada debido a su instalación lenta e insidiosa, donde no se conoce el momento de inicio. (16)

Mientras la medición de las HbA1c en pacientes diabéticos está disponible para los médicos desde hace unos cinco años. Estas mediciones se correlacionan con las determinaciones medias de glucosa sérica a lo largo del tiempo; por lo tanto, han estimulado una serie de estudios para determinar si estos ensayos son útiles en el diagnóstico de la diabetes, la utilidad clínica de la cuantificación de HbA1c menores en el seguimiento del control diabético y la relación del control de la glucosa. (como lo indican las concentraciones de HbA1c) hasta anomalías o “secuelas” del estado diabético. Las concentraciones elevadas de HbA1c son muy específicas de la diabetes y los resultados positivos constituyen una prueba diagnóstica útil. (43)

Además, hay un uso cada vez mayor de dispositivos de prueba en el lugar de atención que cuantifican la HbA1c sobre la base de diferencias estructurales y ofrecen resultados inmediatos de la HbA1c durante una sola visita. Es útil como complemento de otros

parámetros como SMBG o CGM para proporcionar una comprensión holística del control glucémico reciente de individuo diabéticos.

Actualmente, los pacientes con DM2 requieren de tres a cuatro citas médicas para obtener y analizar un único resultado de HbA1c, lo que complica el proceso de ajuste del tratamiento adecuado. En muchos casos, los protocolos anuales no se siguen plenamente y las pruebas de HbA1c son menos frecuentes de lo indicado en los protocolos, lo que puede afectar la atención al paciente. (44) (45)

Sin embargo, los bolivianos no están exentos de la alta incidencia de esta enfermedad, especialmente por el comportamiento cultural del pueblo hacia su dieta, la cual es rica en carbohidratos y grasas durante el procesamiento; tus hábitos irregulares de actividad física; fumar; Sumado al consumo de alcohol y a la falta de control sistemático del paciente sobre su estado de salud, estos factores en conjunto se convierten en un efecto multiplicador de la tendencia a desarrollar DM2. (30)

Los resultados de la presente investigación serán utilizados para fortalecer programas de control en pacientes con DM2. Será un aporte valioso para los médicos para que puedan monitorear mejor a los pacientes con DM2 y evitar complicaciones microvasculares y macrovasculares debido al aumento de glucosa o mal control de la HbA1c. También servirá de base para futuras investigaciones sobre su relación con las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad que puedan presentarse en la población.

La relevancia social de esta investigación es estimar los factores de riesgo predominantes y su asociación con la cuantificación de la HbA1c, en pacientes con DM2 del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” de la Caja Nacional de Salud y un buen control de HbA1c da la garantía de poder prevenir y retrasar la aparición de posibles complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes.

A diferencia de las mediciones diarias de glucosa en sangre, que son la herramienta principal para controlar el estado de la diabetes, la cuantificación de HbA1c es fundamental para el seguimiento de los pacientes con DM2, para garantizar un diagnóstico temprano y un manejo adecuado de la afección en el Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” de la Caja Nacional de Salud de la ciudad de Sucre, sin embargo, algunos pacientes con factores de riesgo diagnosticado, descuidan realizarse la prueba de HbA1c. Si presentan valores muy elevados se considera que el control de la glucosa en

sangre no está bien controlado, por lo tanto, el médico suele administrar cambios en el tratamiento farmacológico, cambios del estilo de vida, alimentación y ejercicio físico entre otros para reducir sus niveles de glucosa.

En la ciudad de Sucre no existen estudios actualizados que demuestren información específica sobre cuantificación de la HbA1c sobre los factores de riesgo predominantes en DM2. Por lo tanto, es importante y oportuno la realización de la investigación en asegurados al Hospital Obrero No 6 “Dr. Jaime Mendoza” Caja Nacional de Salud. Municipio Sucre.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Cuantificar los niveles de hemoglobina glicosilada y su asociación con factores de riesgo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2.
- Analizar los factores de riesgo y la cuantificación de la hemoglobina glicosilada de los pacientes en estudio.
- Asociar los factores de riesgo con los niveles de la hemoglobina glicosilada en pacientes diagnosticados con DM2.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

2.1 Marco teórico

2.1.1 Historia natural de la Diabetes Mellitus Tipo 2

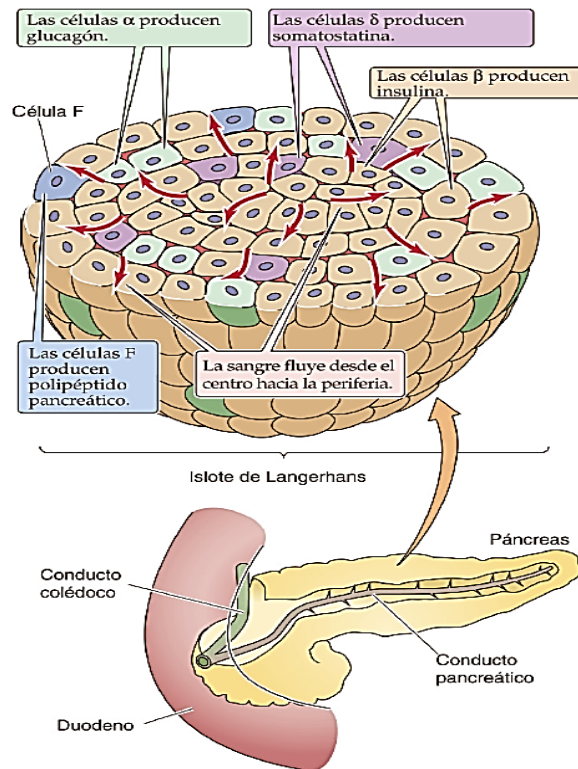
En los últimos años, el aumento exponencial de la información disponible sobre el conocimiento de la historia natural de la Diabetes Mellitus (DM), su etiología y la fisiopatología de sus complicaciones crónicas ha hecho surgir la necesidad de revisar y reclasificar los criterios diagnósticos de esta entidad. En 1997 y 1998 se realizó una revisión de los criterios diagnósticos y clasificación de esta enfermedad en dos documentos consensuados por comités de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). El hecho de que algunos participantes de ambos comités tuvieran algo en común hace que las recomendaciones y conclusiones finales de ambos grupos sean muy similares, aunque con algunos matices. (46)

Además, la DM2 es una enfermedad evolutiva que se desarrolla en etapas. Su historia natural probablemente comienza 10 a 20 años antes de su aparición clínica. (3)

2.1.1.1 Fisiología

2.1.1.1.1 El páncreas endocrino

El páncreas contiene dos tipos de glándulas: 1) glándulas exocrinas, que secretan enzimas digestivas y bicarbonato (HCO_3^-) a la luz intestinal, y 2) glándulas endocrinas, llamadas islotes de Langerhans. Estos islotes de Langerhans se encuentran diseminados por el páncreas; en conjunto, constituyen solo el 1-2% de su masa. Por su forma pueden ser ovales o esféricos y miden entre 50 y 300 μm de diámetro. Contienen al menos cuatro tipos de células secretoras: (células α , células β , células δ y células F), además de distintos elementos vasculares y neurales (Figura N° 4 y (Cuadro N° 4). (47)

Figura 2: Islote de Langerhans

Fuente: F. Boron. W.F. & Boulpaep, E.L. (2017). Fisiología Médica. Barcelona, España. Tercera Ed. Elsevier

La distribución de los tipos celulares representa a los islotes del $\sim 90\%$ del páncreas humano, que deriva embriológicamente de la yema pancreática dorsal. En otros islotes (no mostrados) predominan las células F.

Cuadro 3: Productos de las células de los islotes pancreáticos

TIPO CELULAR	PRODUCTO
δ	Glucagón
β	Insulina Proinsulina Péptido C Amilina
δ	Somatostatina
F	Polipéptido pancreático

Fuente: F. Boron. W.F. & Boulpaep, E.L. (2017). Fisiología Médica. Barcelona, España. Tercera Ed. Elsevier

Las células beta β secretan insulina, proinsulina, péptido C y una proteína descrita recientemente, la amilina (polipéptido amiloide de los islotes o IAPP, por sus siglas en inglés islet amyloid polypeptide).

Las células β son el tipo más abundante de células secretoras de los islotes; se distribuyen por todo el islote, aunque abundan especialmente en el centro. Las células α secretan principalmente glucagón, las células δ secretan somatostatina y las células F secretan polipéptido pancreático.

Los islotes se encuentran ricamente vascularizados y reciben inervación tanto simpática como parasimpática. Estas células también pueden comunicarse entre ellas, incluyéndose mutuamente en su secreción. Estos nexos de comunicación pueden agruparse en tres categorías:

1. Comunicación humoral. La irrigación transcurre desde el centro hacia la periferia del islote y transporta glucosa y otros secretagogos.
2. Comunicación de célula a célula. Las células de los islotes están conectadas tanto por uniones estrechas como por uniones en hendidura.
3. Comunicación neural. La secreción de los islotes se encuentra regulada por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA). La estimulación colinérgica incrementa la secreción de insulina.

Estos tres mecanismos de comunicación permiten un riguroso control de la síntesis y secreción de las hormonas en los islotes.

La enfermedad más importante del páncreas endocrino es la DM causada por una producción o acción deficiente de la insulina.

Entonces hablemos sobre la fisiología normal de la insulina ahora.

2.1.1.1.2 Insulina

El descubrimiento de la insulina fue uno de los eventos más emocionantes y espectaculares en la historia de la fisiología y la terapia endocrinas. En Estados Unidos y Europa, aproximadamente 1 de cada 600 niños desarrollará diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o DM1. Sin embargo, en el este de Asia, la prevalencia es solo de 1 en 10,000. Antes de 1922, todos los niños con diabetes morían entre uno y dos años después del diagnóstico. Era una enfermedad terrible. Los niños perdieron peso a pesar de una nutrición adecuada, se volvieron cada vez más débiles y caquéticos, contrajeron muchas infecciones y finalmente murieron de hiperacidez. No había cura y poca esperanza de ello. Se sabía que los niveles de azúcar en la sangre estaban elevados

en esta enfermedad, pero poco a poco se supo más sobre su patogenia

En 1889, Minkowski y von Melling demostraron que la extirpación del páncreas en perros provocaba hiperglucemia, micción excesiva, sed, pérdida de peso y, en última instancia, la muerte. En otras palabras, es un síndrome muy similar a la DM1. Como resultado, un grupo de investigadores del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto preparó un extracto pancreático y probó su capacidad para reducir los niveles de glucosa en plasma en perros a los que se les extirpó el páncreas, y quedó convencido de que el extracto podría ser útil. Finalmente, en el invierno de 1921, Frederick Bunting (cirujano) y Charles Best (estudiante de medicina) pudieron demostrar que un extracto acuoso del páncreas podía reducir los niveles de azúcar en la sangre y prolongar la supervivencia de los perros con páncreas.

Dos meses más tarde se consiguió reducir la glucemia en un joven diabético con un extracto más purificado. A finales de 1923 se preparaba insulina (como se denominó a la hormona de los islotes) a partir de páncreas bovino y porcino a escala industrial, y los pacientes diabéticos de todo el mundo recibieron un tratamiento eficaz.

Desde entonces, la fisiología de la síntesis, secreción y acción de la insulina se ha estudiado más exhaustivamente que la de ninguna otra hormona. Ahora, casi un siglo más tarde, se conocen ampliamente las vías metabólicas mediante las que la insulina regula el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas en sus principales dianas: el hígado, el músculo y el tejido adiposo. No obstante, se siguen estudiando intensamente la secuencia de señales intracelulares que desencadenan la secreción de insulina por las células β del páncreas y el proceso de transducción de señales activado cuando la insulina se une a un receptor en la membrana plasmática de los tejidos diana.

La insulina y homeostasis de la glucosa

Antes de describir la patogenia de los dos principales tipos de DM, se revisan brevemente la fisiología normal de la insulina y el metabolismo de la glucosa.

La principal función de la insulina es aumentar la velocidad de transporte de glucosa hacia el interior de ciertas células del cuerpo. Estas son las células musculares estriadas y, en menor grado, los adipocitos, que representan, en conjunto, casi dos tercios del peso corporal total. La captación de glucosa en otros tejidos periféricos, más notablemente el cerebro, es dependiente de la insulina. En las células musculares, la glucosa se almacena

en forma de glucógeno u oxidada para generar trifosfato de adenosina (ATP) y los productos metabólicos intermedios necesarios para el crecimiento celular. En el tejido adiposo, la glucosa se metaboliza a lípidos, que se almacenan como grasa. (48)

La insulemia y metabolismo energético

La insulina repone las reservas de combustible del músculo, el hígado y el tejido adiposo. Además, esta se integra de forma eficaz en el metabolismo del combustible del cuerpo, ya sea en épocas de ayuno o durante la ingesta (Cuadro N° 4).

Cuadro 4: Efectos de los estados nutricionales

PARÁMETRO	TRAS 24 HORAS DE AYUNO	2 HORAS DESPUÉS DE UNA COMIDA MIXTA
[Glucosa] plasmática, mg/dl	60-80	100-140
mM	3,3-4,4	5,6-7,8
[Insulina] plasmática, μ U/ml	3-8	50-150
[Glucagón] plasmática, pg/ml	40-80	80-200
Hígado	↑ Glucogenólisis ↑ Gluconeogénesis	↓ Glucogenólisis ↓ Gluconeogénesis ↑ Síntesis de glucógeno
Tejido adiposo	Movilización de lípidos para utilizar como combustible	Síntesis de lípidos
Músculo	Metabolismo de lípidos Degradación de proteínas y exportación de aminoácidos	La glucosa se oxida o se almacena en forma de glucógeno Conservación de proteínas

Fuente: F. Boron. W.F. & Boulpaep, E.L. (2017). Fisiología Médica. Barcelona, España. Tercera Ed. ELSEVIER

Cuando un individuo está en ayunas, la célula β secreta menos insulina. Al disminuir los niveles de insulina se movilizan los lípidos del tejido adiposo y los aminoácidos de los depósitos proteínicos en el músculo y otros tejidos. Estos lípidos y aminoácidos proporcionan combustible para la oxidación y sirven de precursores para la cetogénesis y gluconeogénesis hepáticas, respectivamente. Durante la ingesta, la secreción de insulina aumenta inmediatamente, lo que reduce la movilización de los depósitos endógenos de combustible y estimula la asimilación de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos por parte de los tejidos diana sensibles a la insulina. De este modo, la insulina estimula los tejidos para reponer las reservas de combustible durante épocas de ayuno.

Gracias a su capacidad para regular la movilización y almacenamiento de combustible, la insulina mantiene la concentración plasmática de glucosa dentro de unos límites estrictos.

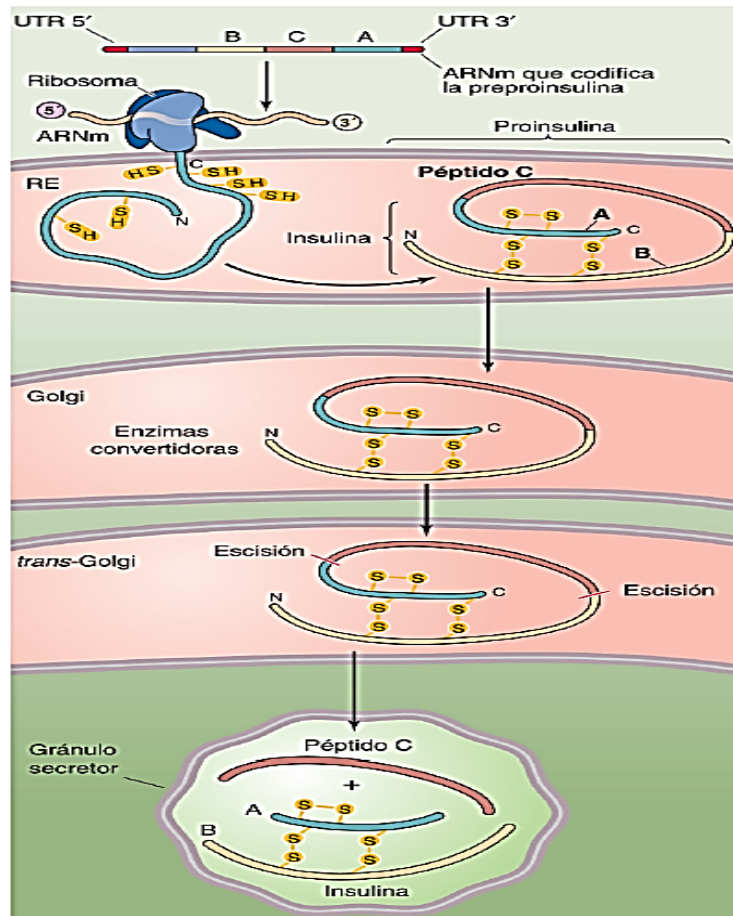
Esta regulación permite que el sistema nervioso central (SNC) reciba un aporte continuo de glucosa, necesaria para mantener la función cortical. En organismos superiores, si la concentración plasmática de glucosa (normalmente en torno a 5 mM) desciende por debajo de 2 a 3 mM (hipoglicemia) incluso durante un breve periodo de tiempo, puede aparecer un cuadro de confusión, convulsiones y coma. A la inversa, unas concentraciones plasmáticas de glucosa elevadas de forma persistente son características de la DM. La hiperglucemia grave (glucemia >15 mM) produce una diuresis osmótica (aumento de la micción) que, en caso de ser intensa, puede conducir a deshidratación, hipotensión y colapso cardiovascular. (47)

Síntesis de la insulina: las células β sintetizan y secretan insulina

El gen de la insulina. La insulina procede exclusivamente de las células β de los islotes pancreáticos. Es codificada por un único gen situado en el brazo corto del cromosoma 11. La exposición de los islotes a la glucosa estimula la síntesis y secreción de insulina. Aunque el proceso no se conoce bien por completo, esta estimulación requiere que la glucosa se metabolice.

Síntesis de insulina. El producto de la transcripción del gen de la insulina y su posterior procesamiento origina el ARN mensajero (ARNm) completo que codifica la proinsulina. Empezando por su extremo 5', este ARNm codifica un péptido señal y luego los dominios peptídicos B, C y A. La insulina es una proteína secretada. Cuando la prohormona todavía está sintetizándose, al entrar en el retículo endoplásmico rugoso el péptido señal de unos 24 aminoácidos se escinde del resto de la proteína. El resultado es la proinsulina (Figura N° 5), que consta de los dominios B, C y A. Cuando la cara trans del aparato de Golgi empaqueta la proinsulina y crea gránulos secretores, las proteasas comienzan a escindir lentamente la molécula de proinsulina en dos lugares, y así escinden el péptido C, de 31 aminoácidos. La molécula resultante de insulina tiene dos cadenas peptídicas, denominadas cadenas A y B, unidas por dos puentes disulfuro. La molécula madura de insulina tiene en total 51 aminoácidos, 21 en la cadena A y 30 en la cadena B. En el gránulo secretor, la insulina se asocia con zinc. La vesícula secretora contiene esta insulina, así como proinsulina y péptido C; las tres sustancias se liberan a la sangre portal cuando la glucosa estimula la célula β .

Figura 3: Síntesis y procesamiento de la molécula de insulina



Fuente: Fuente: F. Boron. W.F. & Boulpaep, E.L. (2017). Fisiología Médica. Barcelona, España. Tercera Ed. ELSEVIER

El ARNm maduro del producto del gen de la insulina contiene una región no traducida (UTR) 5'; las secuencias de nucleótidos que codifican un péptido señal de 24 aminoácidos, así como los dominios peptídicos B, C y A; y una UTR 3'. El conjunto de péptido señal y dominios B, C y A constituye la preproinsulina. Durante la traducción del ARNm, el péptido señal se corta en la luz del retículo endoplásmico (RE) rugoso. Lo que queda es la proinsulina, que consta de los dominios B, C y A. Comenzando en la parte trans del aparato de Golgi, las proteasas escinden la proinsulina en dos sitios, liberando el péptido C y la molécula madura de insulina, que contiene las cadenas B y A conectadas por dos puentes disulfuro. El gránulo secretor contiene cantidades equimolares de insulina y péptido C, así como una pequeña cantidad de proinsulina. Durante la secreción, todos estos componentes se liberan al espacio extracelular. (47)

Secreción de insulina, proinsulina y péptido C

El péptido C no tiene ninguna función biológica conocida, pero, al secretarse en una proporción molar 1:1 junto con la insulina, constituye un valioso indicador de la secreción de insulina. La proinsulina posee una actividad semejante a la insulina, pero más moderada; es unas 20 veces menos potente que la insulina en base molar. Sin embargo, la célula β sólo secreta una cantidad de proinsulina equivalente al 5% de la insulina; por tanto, la proinsulina no ejerce ninguna función importante en la regulación de la glucemia.

La mayoría de la insulina ($\sim 60\%$) que se secreta a la circulación portal es eliminada en un primer paso hepático; en cambio, el hígado no capta el péptido C. Por ello, mientras que la medición de la concentración plasmática de insulina no se corresponde cuantitativamente con la insulina secretada, sí lo hace la medida del péptido C. El péptido C acaba eliminándose a través de la orina; la cantidad de péptido C excretado a lo largo de 24 horas es una medida aproximada de la cantidad de insulina liberada en ese período de tiempo. (47)

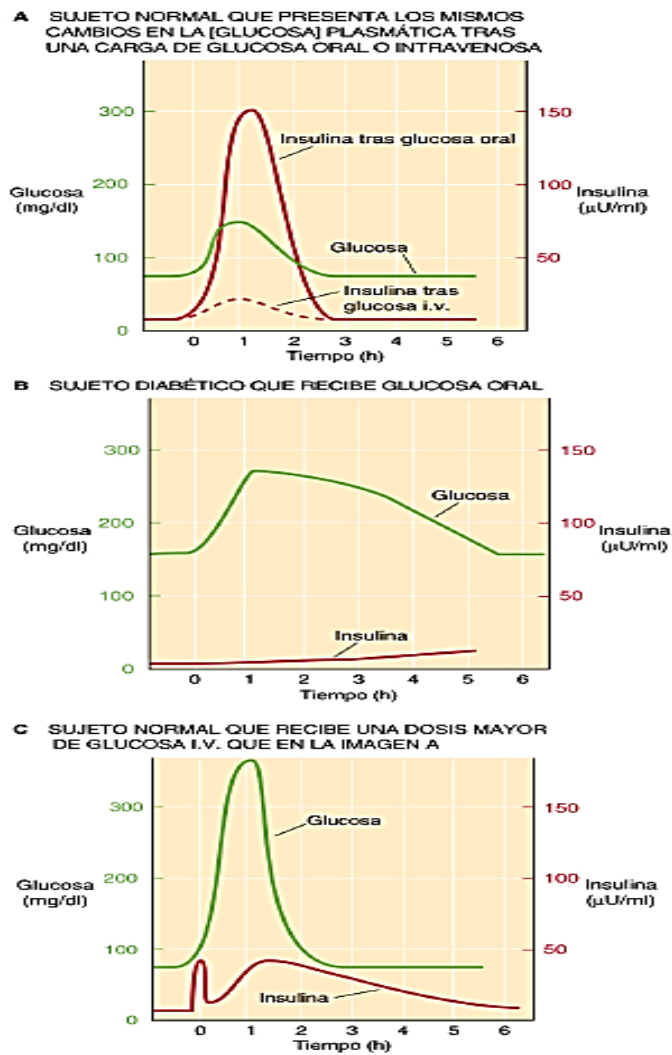
La glucosa es el principal regulador de la secreción de insulina

En individuos sanos, la concentración plasmática de glucosa se mantiene dentro de unos márgenes sumamente estrictos. Tras una noche de ayuno, suele encontrarse entre 4 y 5 mM; la concentración plasmática de glucosa se eleva después de comer, pero, aunque la comida sea muy copiosa no supera la concentración de 10 mM. Un ligero aumento de la concentración plasmática de glucosa provoca una elevación importante en la secreción de insulina y péptido C, y así aumenta la concentración plasmática de insulina, como demuestran los resultados de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), que se muestran en la (Figura N° 6-A). Por el contrario, un descenso en la concentración plasmática de glucosa de tan solo el 20% reduce en gran medida la concentración plasmática de insulina. El cambio en la concentración plasmática de glucosa producido como respuesta a la ingesta o al ayuno es el principal determinante de la secreción de insulina. En un paciente con DM1 debida a la destrucción de los islotes pancreáticos, una carga oral de glucosa provoca una respuesta de secreción de insulina mínima o nula, pero induce un aumento mucho mayor en la concentración plasmática de glucosa, que se mantiene durante mucho más tiempo (v. Figura N° 6-B).

Una carga de glucosa de 0,5 g/kg de peso corporal administrada en forma de bolo intravenoso aumenta la concentración plasmática de glucosa mucho más deprisa que si

se administra por vía oral. Esta rápida elevación de la concentración plasmática de glucosa da lugar a dos fases diferenciadas en la secreción de insulina (v. Figura N° 6-C). La respuesta insulínica de fase aguda o primera fase solo dura entre 2 y 5 minutos, mientras que la respuesta de segunda fase dura tanto como tardan en normalizarse los niveles de glucemia. La insulina liberada durante la respuesta de fase aguda a la glucosa intravenosa procede de la insulina preformada empaquetada en las vesículas secretoras acopladas o cercanas a la membrana plasmática de la célula β . La respuesta insulínica de segunda fase también procede de la insulina preformada en las vesículas, con cierta colaboración de insulina de nueva síntesis. Uno de los primeros defectos metabólicos detectables que tiene lugar tanto en la DM1 como DM2 es la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina, demostrable mediante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. Si un sujeto ingiere glucosa o una comida mixta, la concentración plasmática de glucosa aumenta mucho más despacio (como en la Figura N° 6-A) porque la aparición de la glucosa en la sangre depende del vaciamiento gástrico y de la absorción intestinal. Dado que la concentración plasmática de glucosa aumenta tan despacio, no se puede distinguir la respuesta de fase aguda de la crónica, ya que solo se aprecia una única fase de secreción de insulina. Sin embargo, la respuesta total de insulina a una carga de glucosa oral supera la respuesta observada cuando unos cambios comparables en la glucemia son provocados por la administración intravenosa de glucosa (v. Figura N° 6-A). Esta diferencia se denomina efecto incretina. (Cuadro N° 6). (47)

Figura 4: Resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa.



Fuente: Fuente: F. Boron. W.F. & Boulpaep, E.L. (2017). Fisiología Médica. Barcelona, España. Tercera Ed. ELSEVIER

Nota: **A**, Cuando una persona consume una comida con glucosa (75g), la concentración plasmática de glucosa (curva verde) asciende lentamente, reflejando la captación de glucosa por el intestino. Debido a ello, la concentración plasmática de insulina (curva roja continua) aumenta de forma abrupta. Al administrar una dosis baja de glucosa por vía intravenosa (i.v.) a lo largo del tiempo, de forma que reproduzca la curva verde, la concentración plasmática de insulina solo aumenta moderadamente (curva roja discontinua). La diferencia entre las respuestas de la insulina indicadas mediante las curvas rojas continua y discontinua se debe al “efecto incretina” de la ingesta oral de glucosa. **B**, En un paciente con DM1, la misma carga oral de glucosa utilizada en A hace que la concentración plasmática de glucosa aumente a un nivel superior y que se mantenga elevada durante más tiempo. Se diagnostica diabetes si el nivel plasmático de glucosa se encuentra por encima de 200 mg/dl a la segunda hora. **C**, Si se administra una gran carga de glucosa en forma de bolo intravenoso (0,5 g de glucosa/kg peso corporal, en forma de solución de glucosa al 25%), la concentración plasmática de glucosa aumenta mucho más deprisa que con la carga oral de glucosa. Al detectar un aumento rápido en la concentración de glucosa, las células β secretan en primer lugar parte de sus depósitos de insulina presintetizada. Después de esta “fase aguda”, las células secretan tanto la insulina presintetizada como insulina de nueva síntesis en la “fase crónica”.

Cuadro 5: Insulina no Humana y Mutante

La clonación del gen de la insulina ha hecho posible un importante avance terapéutico: el uso de insulina humana recombinante para tratar la diabetes. La insulina humana fue la primera proteína recombinante disponible para uso clínico habitual. Antes de que estuviera disponible, la diabetes se trataba con insulina porcina o bovina, que difieren de la humana en uno y tres aminoácidos, respectivamente. Aunque sea pequeña, esta diferencia es suficiente para que la reconozca el sistema inmunitario, por lo que la mayoría de los pacientes tratados con insulina bovina o porcina desarrollaban anticuerpos frente a la insulina inyectada; en ocasiones, la reacción era lo suficientemente grave como para provocar una alergia franca a la insulina. Este problema prácticamente se superó al utilizar insulina humana.

La secuenciación del gen de la insulina no se ha acompañado de un mejor conocimiento de la génesis de las formas comunes de diabetes en el ser humano. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes diabéticos producen una molécula mutante de insulina con un único aminoácido sustituido en la cadena A o en la B. En todos los casos que se han descrito, estos cambios dan lugar a una molécula de insulina menos activa (~1% de la potencia de la insulina en base molar). Estos pacientes sufren intolerancia a la glucosa o diabetes franca, pero con unas concentraciones plasmáticas muy elevadas de insulina inmunorreactiva. En estos sujetos, la inmunorreactividad de la insulina no se ve afectada en el mismo grado que su bioactividad.

Además de dar a conocer estos tipos mutantes de insulina, la secuenciación del gen de la insulina ha permitido identificar un sitio polimórfico adyacente al extremo 5' del gen de la insulina y para el que hay varios alelos comunes. En algunas poblaciones, ciertos polimorfismos se asocian a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1.

Fuente: F. Boron. W.F.& Boulpaep, E.L. (2017). Fisiología Médica. Barcelona, España. Tercera Ed. ELSEVIER

Por otra parte, la ingesta de alimento oral provoca la secreción de múltiples hormonas, sobre todo las incretinas elaboradas por las células intestinales. Estas hormonas estimulan la secreción de insulina por las células β , al tiempo que reducen la secreción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico, fomentando la saciedad. El efecto de la incretina está notablemente atenuado en los DM2 y recuperar la función de las incretinas puede mejorar el control glucémico y hacer que el paciente pierda peso (porque recupera la sensación de saciedad). Estos hallazgos han permitido que se desarrollen nuevos fármacos para los DM2 que imitan las acciones de las incretinas y aumentan las concentraciones de las incretinas endógenas mediante el retraso de su degradación. (47)

También se debe agregar que, las incretinas son factores entéricos que aumentan la respuesta de las células β de los islotes a un estímulo oral de glucosa.

Las incretinas son sustancias que se producen en el intestino y se liberan en respuesta a la ingestión oral de nutrientes, sobre todo hidratos de carbono, siendo poderosas secretagogas que aumentan la liberación de insulina. Las dos hormonas incretinas más

importantes son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP); producido por las células K y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Además de estimular la secreción de insulina, el GLP-1; producido por las células L, incretina más importante descubierta hasta ahora, Vida Media VM corta: < 2min, suprime la liberación de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el consumo de alimentos. (49)

Hay que mencionar, además a la Colecistocinina, producida por las células I. Además, la diferencia entre las respuestas de la insulina administradas VO e IV se debe al efecto incretina de la ingesta oral de glucosa.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) se define como la falta de respuesta normal a la insulina de los tejidos diana. El hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo son los principales tejidos en los que se manifiesta la RI, en forma de:

- Incapacidad de inhibir la producción endógena de glucosa (gluconeogenia) en el hígado, lo que contribuye a una glucemia alta en ayunas.
- Una captación anormalmente baja de glucosa y poca síntesis de glucógeno en el músculo esquelético tras una ingesta, lo que contribuye al aumento de la glucemia tras la misma.
- Incapacidad de inhibir lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, con el consiguiente aumento de la concentración de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que agravan la situación de RI, como se verá. (47)

Obesidad y resistencia a la insulina

Pocos factores tienen un papel tan importante en la RI como la obesidad. Desde hace décadas se reconoce la relación entre la DM2 y la obesidad, y la obesidad visceral es más frecuente en la mayor parte de los pacientes diabéticos. La RI aparece incluso en la obesidad simple no asociada a hiperglucemia, lo que indica un trastorno fundamental en la vía de transmisión de señales de la insulina en las situaciones de exceso de grasa. El término síndrome metabólico (SM) se ha empleado para una constelación de hallazgos en los que predomina la obesidad visceral y que se acompaña de RI, intolerancia a la glucosa y factores de riesgo cardiovascular, como HTA y alteraciones del perfil lipídico.

Los pacientes con SM tienen alto riesgo de sufrir una DM2.

La sensibilidad a la insulina no solo depende de la cantidad absoluta de grasa corporal, sino de la distribución de la misma: la obesidad central (grasa abdominal) tiene más probabilidad de asociarse a RI que la periférica (glútea/subcutánea). La obesidad puede influir negativamente sobre la sensibilidad a la insulina por múltiples vías.

- Exceso de AGL. Los estudios transversales han demostrado una correlación inversa entre las concentraciones de AGL en ayunas y la sensibilidad a la insulina. Las concentraciones de triglicéridos intracelulares suelen estar muy aumentadas en el hígado y el músculo de las personas obesas, posiblemente porque el exceso de AGL circulantes es captado por estos órganos.
- Adipocinas. Se trata de un órgano endocrino que libera hormonas en respuesta a cambios en el estado metabólico. Se han identificado diversas proteínas que se secretan hacia la circulación sistémica por el tejido adiposo y que se denominan en conjunto adipocinas (o citocinas adiposas). Algunas fomentan la hiperglucemia y otras (como la leptina y la adiponectina) reducen la glucemia en parte porque aumentan la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos. Las concentraciones de adiponectina están reducidas en la obesidad y contribuyen así a la RI.
- Inflamación. Durante los últimos años, la inflamación se ha convertido en un importante factor dentro de la patogenia de la DM2. Se sabe que un entorno inflamatorio permisivo (mediado por las citocinas proinflamatorias) secretadas en respuesta al exceso de nutrientes, como los AGL) produce RI periférica y disfunción de las células β . El exceso de AGL dentro de los macrófagos y las células β puede activar el inflamasoma, un complejo de múltiples proteínas citoplasmáticas que permite la secreción de la citocina interleucina (IL) 1β . (47)

La IL- 1β estimula la secreción de otras citocinas proinflamatorias en los macrófagos, los islotes y otras células y la IL-1, entre otras citocinas, aumenta la RI en los tejidos periféricos. Por tanto, el exceso de AGL puede dificultar la transmisión de señales por la insulina de forma tanto directa como indirecta mediante la secreción de citocinas.

2.1.1.1.3 Homeostasis de la Glucosa

La homeostasis normal de la glucosa está estrechamente regulada por tres procesos

interrelacionados: 1) producción de glucosa en el hígado; 2) captación de glucosa y utilización de la misma por tejidos periféricos, principalmente por el músculo esquelético, y 3) acciones de la insulina y de hormonas contrarreguladoras (especialmente, glucagón).

La insulina y el glucagón tienen efectos reguladores opuestos en la homeostasis de la glucosa. Durante situaciones de ayuno, las concentraciones bajas de insulina y altas de glucagón facilitan la gluconeogenia y la glucogenólisis (degradación del glucógeno) hepáticas, a la vez que disminuye la síntesis de glucógeno, lo que previene la hipoglucemia. Por tanto, durante el ayuno, la concentración de glucosa plasmática está principalmente, determinada por el aporte de glucosa hepática. Después de la ingesta, la concentración de insulina aumenta y la de glucagón disminuye en respuesta a una amplia sobrecarga de glucosa. (48)

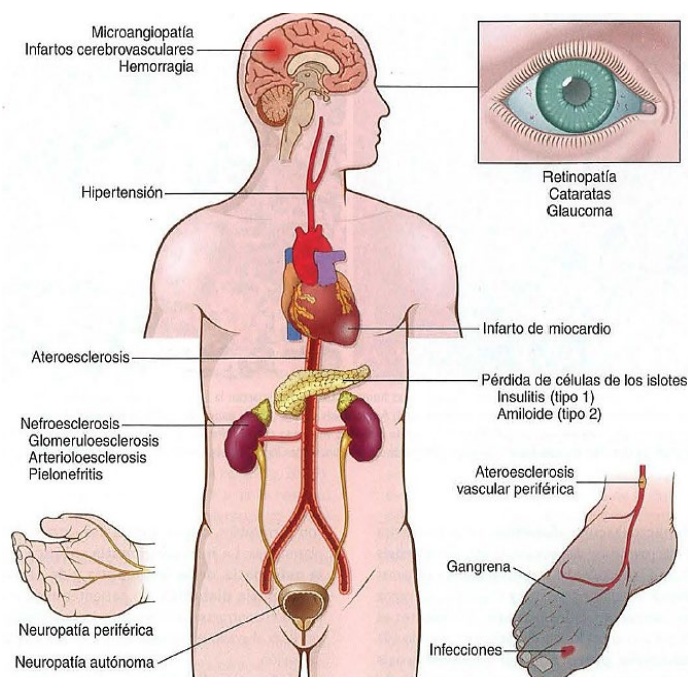
El estímulo más importante que desencadena la liberación de insulina por las células β pancreáticas es la propia glucosa.

En los tejidos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo), la insulina secretada se une al receptor de insulina, con lo que desencadenan una serie de respuestas intracelulares que promueven la captación de glucosa y la utilización de la glucosa posprandial, y de esta forma se mantiene la homeostasis de la glucosa. Las anomalías en diversos puntos a lo largo de esta compleja cascada de señalización, desde la síntesis hasta la liberación de insulina por las células β , hasta las interacciones con el receptor de insulina en los tejidos periféricos, pueden provocar un fenotipo diabético. (48)

2.1.1.1.4 Complicaciones

Complicaciones a largo plazo de la diabetes

La morbilidad asociada a la diabetes mantenida de cualquier tipo es consecuencia de las complicaciones crónicas de la hiperglucemia y las lesiones que ocasiona en las arterias de mediano y gran calibre (enfermedad macrovascular diabética) y en los pequeños vasos (enfermedad microvascular diabética). La enfermedad macrovascular provoca una aterosclerosis acelerada en los diabéticos, con aumento de la frecuencia de infartos de miocardio, ACV e isquemia de las extremidades inferiores. Los efectos de la enfermedad microvascular son más graves en la retina, los riñones y los nervios periféricos, que sufren una retinopatía, una nefropatía y una neuropatía diabética, respectivamente (Figura N° 7). (48)

Figura 5: Complicaciones a largo plazo de la diabetes

Fuente: Robbins. Patología Humana décima edición Kumar, Abbas, Aster Elsevier

A continuación, se describen los datos anatomopatológicos en esos tejidos y sus consecuencias clínicas. La variabilidad entre pacientes es extrema con respecto al tiempo de inicio de esas complicaciones, su gravedad y el órgano u órganos concretos afectados. El inicio puede retrasarse en personas con un control estricto de su diabetes (de ahí la necesidad de controlar de forma estrecha la hiperglucemia).

Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes

Es difícil resumir las presentaciones clínicas de la DM. Analizaremos la presentación inicial o el modo de diagnóstico más frecuente en cada uno de los subtipos más importantes y luego abordaremos las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes.

Presentación inicial. En los primeros 1-2 años después de la manifestación de una DM1 franca (que se denomina periodo de luna de miel) las necesidades de insulina exógena son mínimas por la secreción de insulina residual, pero al final se agota la reserva de células β y la insulina exógena se hace esencial para controlar la hiperglucemia. Aunque la destrucción de las células β ocurre de forma gradual, la transición desde el trastorno de la tolerancia a la glucosa a la diabetes franca puede ser abrupta, antecedida por un episodio que aumente las necesidades de insulina, como una infección. La aparición de la diabetes se caracteriza por poliuria, polidipsia y polifagia (que se denomina triada clásica de la

diabetes) y, en los casos graves, cetoacidosis, todas ellas consecuencia de las alteraciones metabólicas. (48)

Dado que la insulina es una hormona anabólica fundamental, su deficiencia tiene efectos generalizados. La asimilación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo disminuye de forma abrupta o desaparece por completo. Se detiene el almacenamiento de glucógeno en el hígado y el músculo y se agotan las reservas por glucogenólisis. La hiperglucemia consiguiente supera el umbral renal para la reabsorción y se produce glucosuria. Esta induce una diuresis osmótica y poliuria, con pérdida de agua y electrolitos. La pérdida renal de agua combinada con la hiperosmolaridad por aumento de la glucemia agota el agua intracelular, estimulando los osmorreceptores encefálicos. Esta secuencia de acontecimientos genera una intensa sed (polidipsia). La deficiencia de insulina provoca el catabolismo de las proteínas y la grasa. Los aminoácidos gluconeogénicos producidos mediante proteólisis son captados por el hígado y se usan como ladrillos para la síntesis de glucosa. El catabolismo de las proteínas y las grasas genera un equilibrio energético negativo, lo que aumenta el apetito (polifagia) y esto completa la triada clásica. A pesar del aumento de apetito, predominan los efectos catabólicos y el paciente pierde peso y desarrolla debilidad muscular. La combinación de polifagia y pérdida de peso resulta paradójica y debe hacer sospechar siempre una diabetes. (48)

Complicaciones crónicas macrovasculares

Las alteraciones se producen en los vasos de mayor calibre. Pueden presentarse en: cardiopatía coronaria (enfermedad del corazón y los vasos sanguíneos), arteriopatía periférica y enfermedad vascular cerebral (derrame cerebral).

Además, el infarto de miocardio, la insuficiencia vascular renal y los AC, son las causas más frecuentes de mortalidad en los diabéticos de larga evolución. La diabetes aumenta en gran medida el riesgo de sufrir muchos problemas cardíacos. Entre ellos, se pueden incluir la enfermedad de las arterias coronarias con dolor de pecho (angina de pecho), ataque cardíaco y estrechamiento de las arterias (ateroesclerosis). (50)

Ahora bien, los diabéticos tienen una incidencia entre dos y cuatro veces más elevada de enfermedad arterial coronaria con un riesgo cuádruple de morir por complicaciones cardiovasculares comparados con los no diabéticos. La DM se suele asociar a trastornos de base que favorecen la aparición de complicaciones cardiovasculares, como la

hipertensión y la dislipidemia. La característica más importante de la ECV es la aterosclerosis acelerada de las arterias de medio y gran tamaño (es decir, enfermedad macrovascular). Ya se ha descrito la importancia de la obesidad en la patogenia de la RI, pero también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis. (48)

La característica de la enfermedad macrovascular diabética es la aterosclerosis acelerada que afecta a la aorta y a las arterias grandes y de tamaño medio. Exceptuando su mayor gravedad y su edad más precoz de comienzo, la aterosclerosis en los pacientes con diabetes es indistinguible de la que presentan los no diabéticos.

- **El infarto de miocardio**, provocado por aterosclerosis de las arterias coronarias, es la causa más frecuente de muerte en los diabéticos. De forma significativa, es casi tan frecuente en mujeres diabéticas como en hombres diabéticos. Por el contrario, el infarto de miocardio es infrecuente en mujeres no diabéticas en edad fértil.
- **La gangrena de las extremidades inferiores**, como resultado de la enfermedad vascular avanzada, es alrededor de 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. Las grandes arterias renales también están afectadas por aterosclerosis grave, pero el efecto más dañino de la diabetes sobre los riñones se encuentra en los glomérulos y en la microcirculación.
- **La arterioesclerosis hialina**, la lesión vascular asociada a hipertensión, es más prevalente y más grave en diabéticos que en no diabéticos, pero no es específica de la diabetes y también se observa en pacientes ancianos no diabéticos sin hipertensión. Representa un engrosamiento amorfo e hialino de la pared de las arteriolas, que produce estrechamiento de la luz. Como es esperable, en diabéticos se relaciona no solo con la duración de la enfermedad sino también con la presencia o ausencia de hipertensión.
- **Microangiopatía diabética**. Una de las características morfológicas más compatibles con la diabetes es el engrosamiento difuso de las membranas basales. Este es más evidente en los capilares de la piel, en el músculo esquelético, en la retina, y en los glomérulos renales y de la médula renal. Sin embargo, también se observa en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios periféricos y la placenta. Por microscopía tanto óptica como

electrónica, la lámina basal que separa las células endoteliales o parenquimatosas del tejido circundante se observa muy engrosada por capas concéntricas de material hialino compuesto predominantemente por colágeno de tipo IV. Debe destacarse que, a pesar del incremento en el grosor de las membranas basales, los capilares diabéticos son permeables, lo que provoca una extravasación de proteínas plasmáticas. La microangiopatía subyace al desarrollo de la nefropatía, de la retinopatía y de algunas formas de neuropatía diabética. En pacientes ancianos no diabéticos puede encontrarse una microangiopatía indistinguible, pero rara vez llega al grado observado en individuos con diabetes de larga evolución. (48)

Complicaciones microvasculares

Las complicaciones microvasculares vasculares en pacientes con DM2, involucran a los vasos sanguíneos con pequeños daños, predomina la afectación de la microcirculación. Son el resultado de la hiperglucemia crónica. Se clasifican en: Retinopatías (trastornos visuales: ceguera), Nefropatías (el riñón pierde su función, insuficiencia renal) y Neuropatía (daño en región de los nervios).

- **Retinopatías**

Complicaciones oculares de la diabetes. Los trastornos visuales, a veces incluso la ceguera total, son una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga duración. La afectación ocular puede producirse en forma de retinopatía, formación de cataratas o glaucoma. La retinopatía, la presentación más frecuente, consiste en una constelación de cambios que, en conjunto, son considerados por los oftalmólogos prácticamente diagnósticos de la enfermedad. La lesión en la retina tiene dos formas: retinopatía no proliferativa y retinopatía proliferativa.

- ✓ **La retinopatía no proliferativa** incluye hemorragias intrarretinianas o prerretinianas, exudados retinianos, microaneurismas, dilataciones venosas, edema y, lo que es más importante, engrosamiento de los capilares retinianos (microangiopatía). Los exudados retinianos pueden ser “blandos” (microinfartos) o “duros” (depósitos de proteínas plasmáticas y de lípidos.). Los microaneurismas son dilataciones saculares de los capilares coroides retinianos delimitadas que, en el oftalmoscopio, aparecen como pequeños puntos rojos. Las dilataciones

suelen presentarse en puntos localizados de adelgazamiento, secundarias a la pérdida de pericitos. El edema retiniano probablemente se deba a un exceso de permeabilidad capilar. Subyacente a todos estos cambios se encuentra la microangiopatía, que produce una pérdida de los pericitos capilares y, por tanto, un adelgazamiento focal de la estructura capilar.

- ✓ **La denominada *retinopatía proliferativa*** es un proceso de neovascularización y fibrosis. Esta lesión conlleva consecuencias graves, incluida la ceguera, especialmente si afecta a la mácula. Las hemorragias del vítreo pueden deberse a la rotura de capilares de nueva formación; la organización secundaria de la hemorragia puede empujar a la retina fuera de su sustrato (desprendimiento de retina). (48)

- **Nefropatía diabética**

La ERC hace daño con el tiempo. Es un proceso lento. Incluso es posible que alguien ni siquiera se dé cuenta de que algo anda mal. De hecho, la mayoría de las personas no muestran síntomas ni molestias hasta que los riñones ya no funcionan bien.

Los riñones contienen millones de pequeños grupos de vasos sanguíneos (glomérulos) que filtran los desechos de la sangre. La diabetes puede dañar este delicado sistema de filtración. (50)

Los riñones son las dianas principales de la diabetes. La insuficiencia renal es la segunda causa de muerte después del infarto de miocardio en esta enfermedad. Las lesiones son principalmente: 1) lesiones glomerulares; 2) lesiones vasculares renales, principalmente arterioesclerosis, y 3) pielonefritis, incluida papilitis necrosante.

- ✓ **Las lesiones glomerulares** más importantes son el engrosamiento de la membrana basal capilar; la esclerosis mesangial difusa y la glomeruloesclerosis nodular. Las membranas basales de los capilares glomerulares se encuentran engrosadas en toda su longitud. Este cambio puede observarse mediante microscopía electrónica a los pocos años del inicio de la enfermedad, algunas veces sin ningún cambio asociado en la función renal.
- ✓ **La esclerosis mesangial difusa** se refiere a un incremento difuso de la matriz mesangial asociado a la proliferación de células mesangiales y engrosamiento de la membrana basal. Se encuentra en la mayoría de los individuos que presentan la

enfermedad desde hace más de 10 años. Cuando la glomeruloesclerosis es grave, los pacientes desarrollan un síndrome nefrótico, caracterizado por proteinuria, hipoalbuminemia y edema.

- ✓ **La glomeruloesclerosis nodular (lesión de Kimmelstiel-Wilson)** es una lesión glomerular caracterizada por depósitos con forma de bolas de matriz laminar en la periferia del glomérulo. Estos nódulos son positivos para PAS y suelen contener células mesangiales atrapadas. La glomeruloesclerosis nodular aparece aproximadamente en un 15-30% de los individuos diabéticos de larga evolución y contribuye mucho a la disfunción renal. Puede aparecer una esclerosis mesangial difusa por envejecimiento y en la hipertensión, pero la forma nodular es prácticamente patognomónica de la diabetes. Tanto la forma difusa como la nodular de glomeruloesclerosis inducen suficiente isquemia como para producir la cicatrización de los riñones, manifestada por una superficie cortical finamente granular.
- ✓ **La ateroesclerosis y la arterioesclerosis renales** forman parte de la enfermedad macrovascular en la diabetes. El riñón es uno de los órganos más frecuente y gravemente afectados; los cambios en las arterias y arteriolas son similares a los encontrados a lo largo de todo el cuerpo. La arterioesclerosis hialina afecta no solo a las arteriolas aferentes, sino también a las eferentes. La arterioesclerosis eferente es muy rara en pacientes no diabéticos.
- ✓ **La pielonefritis** es una inflamación aguda o crónica de los riñones que, generalmente, comienza en el tejido intersticial y se disemina hasta afectar a los túbulos. Tanto las formas agudas como las crónicas de esta enfermedad se presentan en individuos no diabéticos, pero son más frecuentes en diabéticos y, una vez afectados, los diabéticos suelen tener también una afectación más grave. Una característica especial de la pielonefritis aguda, la papilitis necrosante (o necrosis papilar), es más prevalente en diabéticos que en no diabéticos. (48)

- **Neuropatía**

Neuropatía diabética (daño a los nervios). La diabetes también afecta a los sistemas nerviosos central y periférico. El patrón más frecuente de afectación es una neuropatía periférica simétrica de las extremidades inferiores, que altera la función motora y, sobre todo, la sensitiva. Otras formas son una neuropatía autónoma, que produce alteraciones

en la función del intestino y de la vejiga urinaria y, a veces, impotencia sexual y mononeuropatía diabética, que se manifiesta por una caída brusca del pie o de la mano o por parálisis de pares craneales aislados. Los cambios neurológicos pueden estar causados por microangiopatía y por un incremento de la permeabilidad de los capilares que irrigan los nervios, así como por un daño axónico directo.

La neuropatía diabética puede provocar varios síndromes clínicos que afectan al sistema nervioso central, nervios sensitivomotores periféricos y sistema nervioso autónomo. El patrón más frecuente de la afectación de los nervios consiste en una polineuropatía simétrica distal de los miembros inferiores, que afecta a la función tanto motora como sensitiva. Con el tiempo, también puede afectar los miembros superiores y se produce un patrón de la polineuropatía que se ha dado en llamar en “guante y calcetín”. Otras formas son la neuropatía autónoma, que provoca trastornos de la función intestinal y vesical y, a veces, impotencia sexual y mononeuropatía diabética, la cual se puede manifestar por la aparición súbita de un pie o una mano caídos o la parálisis de pares craneales aislados. (48)

Agregando a lo anterior, demasiada azúcar puede dañar las paredes de los vasos sanguíneos pequeños (capilares) que alimentan los nervios, especialmente en las piernas. Esto puede provocar hormigueo, entumecimiento, ardor o dolor, que generalmente comienza en las puntas de los dedos de los pies o las manos y se extiende progresivamente hacia arriba.

El daño en los nervios relacionados con la digestión puede causar problemas de náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. En los hombres, puede producir disfunción eréctil.

- **Pie Diabético**

El pie diabético es una entidad clínica compleja, caracterizada por la presencia de neuropatía, compromiso vascular periférico, infecciones y/o deformaciones ortopédicas en las extremidades inferiores, en particular de los pies, en individuos con DM. Es considerada una de las complicaciones crónicas más temidas de la enfermedad y eventualmente una de las más prevenibles. (51)

Así mismo, se denomina pie diabético activo o complicado a la aparición de una infección, ulceración y/o destrucción de tejidos profundos del pie, conducente con frecuencia a amputaciones de las extremidades inferiores de diversa magnitud, situación de gran impacto emocional, social y económico en quien las sufre y en los sistemas de

salud, debido a la morbilidad y mortalidad de esta grave complicación de la DM. (52)

Se debe agregar que, problemas con nervios y en la circulación sanguínea ponen en riesgo los miembros inferiores. Las lesiones en los nervios de los pies o el flujo sanguíneo insuficiente a los pies aumentan el riesgo de muchas complicaciones. (50)

Ahora bien, según la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular se define pie diabético como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida en la que, con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie. (53)

En este sentido, el paciente puede presentar callosidades, grietas, ampollas, una coloración distinta, micosis (hongos) que a veces puede no notar, sino hasta que es demasiado tarde.

Sucede que el daño vascular y neurológico provoca que la circulación sanguínea sea insuficiente y que el paciente tenga los pies insensibilizados; es decir, no siente dolor, ardor, o picazón; tampoco pueden sentir calor o frío, indica el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés).

Pequeños traumatismos provocan la lesión tisular y la aparición de úlceras. La presencia de una neuropatía periférica, una insuficiencia vascular y una alteración de la respuesta a la infección hace que el paciente diabético presenta vulnerabilidad excepcional a los problemas de los pies.

Además, la DM constituye una de las principales causas de amputación no traumática de los pies. El riesgo de desarrollo de úlceras aumenta en los pacientes con una evolución de la diabetes superior a 10 años, de sexo masculino, con un escaso control metabólico y que presentan complicaciones cardiovasculares, oculares y renales. (54)

Figura 6: Clasificación del pie diabético según Wagner



Fuete: <https://enfermeriacreativa.com/2016/11/16/lesiones-del-pie-diabetico/>

Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico

La DM2 también puede presentarse como poliuria y polidipsia. En algunos casos, los pacientes se sienten débiles o pierden peso por motivos desconocidos. Sin embargo, el diagnóstico suele confirmarse mediante análisis de sangre u orina de rutina en pacientes asintomáticos. En condiciones descompensadas, la DM2 puede desarrollar un coma hiperosmolar no cetósico. Esta enfermedad es causada por una deshidratación severa secundaria a una diuresis osmótica prolongada y pérdida de orina en la hiperglucemia crónica. Las personas que acuden con frecuencia al hospital son diabéticos ancianos que están discapacitados debido a un derrame cerebral o una enfermedad y no pueden mantener una hidratación adecuada. La ausencia de cetoacidosis y sus síntomas (náuseas, vómitos, dificultad para respirar) retrasan el reconocimiento de la gravedad de la enfermedad hasta la aparición de la deshidratación y el coma. (48)

Otras complicaciones

- **Piel.** La diabetes puede hacer que el paciente sea más propenso a tener problemas de la piel. (50). Entonces, aunque no se puede hablar de verdaderas complicaciones crónicas, sí es cierto que hay un gran número de alteraciones cutáneas que se asocian en mayor o menor grado con la presencia de DM.

En la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas de la diabetes se han implicado anomalías vasculares, tanto macro como microvasculares, mayor predisposición a las infecciones, alteraciones neuropáticas, exceso de metabolitos circulantes, etc.

Entre las lesiones dérmicas más destacadas que se asocian con la diabetes están: dermatopatía diabética, necrobiosis lipóidica, bullosis diabeticorum, granuloma anular, xantomas eruptivos, lipoatrofia y lipohipertrofia, y la presencia más frecuente de alteraciones en el grosor de la piel y de infecciones cutáneas. (55)

Habría que decir también, que las enfermedades cutáneas asociadas a la diabetes constituyen un grupo de afecciones de la piel producidas por la diabetes o relacionadas con ella, entre ellas tenemos: dermatopatía diabética, necrobiosis lipóidica diabeticorum, granuloma anular, cambios esclerodiformes de la piel (esclerosis digital diabética o piel cérea con articulaciones rígidas), escleredema diabético, carotenodermia (piel amarilla), xantomas eruptivos, bulas diabéticas.

Existen algunas patologías que se presentan con mayor frecuencia en los diabéticos, aunque no están relacionadas con la enfermedad. Estos cuadros pueden ser útiles para sospechar clínicamente una DM. Entre las dermatosis inespecíficas de la diabetes mencionaremos: eritrosis facial, púrpura pigmentaria, prurito, lesiones bucales, onicopatía (cambios ungueales). (3)

- **Boca.** De igual manera en el paciente diabético se presentan complicaciones en la cavidad bucal que, aunque no son específicas o patognomónicas, si son más frecuentes y de peor evolución. Entre éstas destacaremos: caries dental, candidiasis oral, mucormicosis, glositis romboidal media, xerostomía, síndrome de ardor bucal, agrandamiento de las glándulas salivales, alteraciones del gusto, etc. (55)

La patología bucal de la diabetes va desde la estomatitis angular hasta la triada de sensibilidad gingival, ardor bucal y xerostomía. Esta última habitualmente precede a la aparición de polidipsia y poliuria. La enfermedad periodontal es también de alta frecuencia. (56)

También se presentan algunas enfermedades sistémicas de variado origen que se acompañan de manifestaciones cutáneas secundarias en diabetes: hemocromatosis, porfiria cutánea, lipodistrofia, acantosis nigricans benigna. (55)

En este sentido, la acantosis nigricans benigna corresponde a un engrosamiento de la piel de aspecto aterciopelado de color café negruzco, que se localiza en los nudillos de los dedos, axilas, región inguinal y posterolateral del cuello. Además de la DM2, se puede asociar a otras endocrinopatías, tales como: adenoma hipofisiario, ovario poliquístico, insuficiencia adrenal y obesidad. (57)

Aun cuando ya se mencionó, la acantosis nigricans es una afección cutánea caracterizada por áreas de pieles oscuras, gruesas y aterciopeladas en los pliegues y dobleces del cuerpo. Por lo general, afecta a las axilas, la ingle y el cuello. La acantosis pigmentaria generalmente aparece en las personas obesas o con diabetes. (58)

- **Deterioro de la audición.** Los problemas de audición son más frecuentes en las personas que tienen diabetes.
- **Enfermedad de Alzheimer.** La DM2 puede aumentar el riesgo de sufrir demencia, como la enfermedad de Alzheimer.
- **Depresión.** Los síntomas de depresión son comunes en personas con DM1 y DM2. (50)

Habría que decir también, que muchas de las complicaciones provocadas por DM2, aparecen al cabo de los años, lo que hace que muchos de los estudios sean a largo plazo. Estos resultados dan relevancia a la importancia del manejo al inicio de la enfermedad, momento crucial para establecer las bases del tratamiento y el control de la misma, así como la necesidad de personalizar las recomendaciones y valorar en que individuos hay que intensificar la educación diabetológica. (59)

2.1.1.2 Epidemiología

Actualmente hay 537 millones (10,5%) de personas en edad activa (20-79 años de edad) que tienen diabetes diagnosticada o sin diagnosticar. Se prevé que este número aumente de 643 millones (11,3% de la población) para 2030 y a 783 millones (12,2%) para 2045. El mayor aumento tendrá lugar en las regiones donde las economías pasen de estados de ingresos bajos a medios. (16)

- **Distribución por edad**

Los cálculos de la diabetes reportan una prevalencia de la diabetes en continuo aumento, según la edad.

Las estimaciones de diabetes para 2021 muestran una prevalencia creciente de diabetes por edad. Se prevén tendencias similares para el año 2045. La prevalencia es menor entre los adultos de entre 20 y 24 años de edad (2,2% en 2021). Se estima que entre los adultos entre 75 y 79 años de edad la prevalencia de la diabetes es del 24% en 2021, y se pronostica que aumente al 24,7% en el año 2045, respectivamente. (16)

- **Distribución por género**

Según la FID, la prevalencia calculada de diabetes en mujeres de entre 20 y 79 años es un poco menor que en varones (10,2% frente al 10,8%). En el año 2021, unos 17,7 millones más de varones que mujeres presentaron diabetes. Se espera que la prevalencia de la diabetes aumenta en varones y mujeres para 2030 y 2045. (16)

- **Distribución regional**

La región del Oriente Medio y África del Norte (MENA) tiene la mayor prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad en las personas de entre 20 y 79 años en 2021 y 2045 (18,1% y 20,4%, respectivamente). La región de menor prevalencia es África (AFR) en 2021 y 2045 (4,5% y 5,2%), lo que puede atribuirse a niveles bajos de urbanización, desnutrición y bajos niveles de sobrepeso y obesidad. (16)

Disparidades regionales en la diabetes no diagnosticada: a nivel mundial, el 87,5% de todos los casos de diabetes no diagnosticada se encuentran en países de ingresos bajos y medios, y los países de ingresos bajos tienen la mayor proporción sin diagnosticar (50,5%). Sin embargo, incluso en países de ingresos altos, casi un tercio (El 28,8%) de las personas con diabetes no han sido diagnosticadas (Cuadro N° 7). (16)

Cuadro 6: Adultos (20-79 años) con diabetes no diagnosticada por clasificación de ingresos del Banco Mundial en 2021

Clasificación de ingresos del banco mundial	Proporción no diagnosticada (%)	Número de personas con diabetes no diagnosticada (millones)
Países de altos ingresos	28.8	29.9
Países de ingresos medios	48.4	200.4
Países de bajos ingresos	50.5	9.5

Fuente: (IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021)

- **Distribución por países**

Distribución por países: Los países con el mayor número de adultos con diabetes de 20 a 79 años en 2021 son China, India y Pakistán. Se prevé que sigan siéndolo en 2045. (Cuadro N° 7).

Cuadro 7: Los 10 principales países o territorios por número de adultos (20-79 años) con diabetes en 2021 y 2045

2021			2045		
Rango	País o territorio	N° de personas con diabetes (millones)	Rango	País o territorio	N° de personas con diabetes (millones)
1	China	140.9	1	China	174.4
2	India	74.2	2	India	124.9
3	Pakistán	33.0	3	Pakistán	62.2
4	Estados Unidos de América	32.2	4	Estados Unidos de América	36.3
5	Indonesia	19.5	5	Indonesia	28.6
6	Brasil	15.7	6	Brasil	23.2
7	México	14.1	7	Bangladesh	22.3
8	Bangladesh	13.1	8	México	21.2
9	Japón	11.0	9	Egipto	20.0
10	Egipto	10.9	10	Turquía	13.4

Fuente: (IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021)

Los países que tienen el mayor número de personas con diabetes no tienen necesariamente la prevalencia más alta.

Diabetes en América del Sur y Central: Se realizaron estimaciones de la prevalencia de la diabetes en adultos de 20 a 79 años para 19 países y territorios en la Región de América del Sur y Central (SACA) de la FID. Solo Brasil y Chile tenían estudios concluidos en los últimos cinco años. (16)

En 2021, se descubrió que casi uno de cada dos (44,7%; 239,7 millones) adultos que viven con diabetes (20-79 años) desconocía su estado. Es fundamental que las personas con diabetes sean diagnosticadas lo antes posible para prevenir o retrasar las complicaciones, evitar una muerte prematura y mejorar la calidad de vida. Una preocupación seria es que las personas con diabetes diagnosticada más tarde, en lugar de antes, probablemente utilicen más servicios de atención médica debido a la mayor probabilidad de complicaciones de la diabetes, lo que supone una carga adicional para la atención médica ya bajo presión. (16)

Así mismo, las prevalencias informadas por la IDF para los países se muestran en la

(Cuadro N° 9). Dos de los diez países con mayor número de casos se encuentran en la región (Brasil y México). Doce países latinoamericanos tienen una prevalencia mayor al valor promedio mundial (8,3%). En algunos casos, existe divergencia entre la información de encuestas nacionales con lo publicado en del Atlas de la IDF (como en el caso de Argentina en que la 4.a encuesta nacional informó una prevalencia de 12.7%). (16)

El número creciente de casos y la complejidad del tratamiento de las enfermedades crónicas han determinado un mayor número de muertes e incapacidades resultantes de la enfermedad. El número de muertes atribuibles a la diabetes en el año 2017 fue de 209,717 (sin considerar a México). La enfermedad explica el 12.3% de las muertes totales en los adultos. El 58% de los decesos ocurrieron en menores de 60 años. En la mayoría de los países de la región, la diabetes se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales. Además, la diabetes es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica. En contraste con su alto costo social, el gasto asignado a la atención de la enfermedad en la región es uno de los menores (20.8 billones de dólares por año, 4.5% del gasto mundial). El 13% del gasto total en salud es asignado a la atención de la diabetes. (5)

Cuadro 8: Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica

País	Número de casos (20-79 años)	Prevalencia de acuerdo a la IDF (%)	Muertes por diabetes/año (20-79 años)	Número de personas con diabetes no diagnosticada
Argentina	1,757,500	6.2	15,545	629,800
Bolivia	391,000	6.2	4,403	108,600
Brasil	12,65,800	8.7	108,587	5,734,300
Chile	1,199,800	9.3	7,103	258,100
Colombia	2,671,400	8.1	17,037	957,300
Costa Rica	319,100	9.5	1,711	114,400
Cuba	897,600	10.68	7,060	321,700
Ecuador	554,500	5.5	3,907	198,700
El Salvador	332,700	8.7	2,926	119,200
Guyana Francesa	13,100	8.1	-	4,700
Guatemala	752,700	8.4	7,709	269,700
Honduras	285,800	6.0	1,818	102,400
México	12,050,000	14.8	85,931	4,504,100
Nicaragua	373,400	10.0	2,925	133,800
Panamá	215,900	8.5	1,318	77,400
Paraguay	298,000	7.4	2,654	106,800
Perú	1,130,800	5.6	7,129	452,300
Puerto Rico	400,600	15.4	-	124,000
República Dominicana	520,800	8.1	6,541	186,600
Uruguay	152,800	6.6	1,095	47,300
Venezuela	1,311,400	6.6	10,241	469,900

Fuente: IDF: International Diabetes Federation. USD: dólares de Estados Unidos.

Habría que decir también, que más de 425 millones de personas viven actualmente con diabetes. La mayoría de estos casos son de tipo 2, que en gran parte se puede prevenir. En la gestión 2017, en Bolivia se registraron 372.166 casos positivos de diabetes de los cuales el mayor porcentaje se registra en Santa Cruz, seguidos de La Paz y Cochabamba. (20)

En Bolivia en la tesis de Varinia Emilene Girona Moreno (2008) del Estudio de prevalencia de DM2 en pacientes de <15 a >65 años de la ciudad de La Paz que asisten al Laboratorio del Hospital Obrero No 1 de la Caja Nacional de Salud durante las gestiones 2007-2008, determinó que la prevalencia de diabetes fue de 11,7 %. Con respecto a los factores de riesgos más frecuentes; se encontró que, con relación a la edad, la mayor frecuencia de pacientes con DM, fueron aquellos que se encontraban por encima de los 65 años, así también podemos observar una prevalencia del 54,39% de pacientes diabéticos que asistieron al Hospital. Además, con respecto al género observamos que la mayor frecuencia de pacientes con DM, fueron aquellos de género femenino con una prevalencia del 54,18% con relación al género masculino que representa un 45,81%. (60)

Además en Bolivia, en la tesis de Elizabeth Rosmery Diaz Soto (2009) de la Determinación de la HbA1C en el Control de la Diabetes en personas de 35 a > 70 años de la ciudad de La Paz que asisten al Laboratorio de la Caja Petrolera de Salud en trimestres de enero - marzo y junio - agosto, durante la gestión 2009, determinó que se encontró el control metabólico de la glicohemoglobina en pacientes diabéticos de 6-7% que representa a un control muy bueno de 20 pacientes que asisten en el primer trimestre que equivale a un 18,82%; también se destaca que existe glicohemoglobina de 10-11% con un control malo de 15 pacientes que asisten en el segundo trimestre que representando un 8,60% son los enfermos que no acuden a su respectivo control regular para la DM. (38)

Los factores de riesgos más frecuentes fueron: con relación a la edad, la mayor frecuencia se encontró en pacientes de edad avanzada de 70 años con una glicohemoglobina mayor a 12%; siendo estos pacientes los que acuden más a su control que equivale a un 33,33% y los pacientes que no asisten regularmente a su control oscilan entre la edad de 28 a 58 años.

Además, según el género se observó que el sexo femenino presentaba mayor control con un 59,68% con relación al sexo masculino que representa a 40.32%. (38)

Así mismo, en Bolivia en la tesis de Gary Alex Clavijo Vargas (2011) del Estudio de Grado de Conocimiento de la DM en personas de 19 a 98 años de edad del Departamento de Cochabamba en la población de barrio “Quijarro” en la provincia Cercado, durante la gestión 2011, en el cual se realizó 100 entrevistas y se han recolectado los datos básicos de cada habitante entrevistado en los cuales: 13% tiene conocimientos suficientes sobre la enfermedad y 87% tiene conocimientos insuficientes sobre la enfermedad; 6% tiene el diagnóstico de la enfermedad de la Diabetes en cualquiera de sus tipos y 94% se encuentra sana o padece de otras enfermedades no diabéticas y los factores de riesgos más frecuentes fueron: del total de la población: 59% son de sexo femenino y 41% son de sexo masculino; 15% son menores de 30 años y 85% son de edad o mayores de 30 años; 25% practica una vida saludable (preventiva a la Diabetes) y 75% no practica una vida saludable (no preventiva a la DM); 40% se encuentra libre de sobrepeso u obesidad, 29% se encuentra con sobrepeso o con obesidad y 31% no conoce su peso y/o estatura. (61)

Hay que mencionar, además en Bolivia en la tesis de Herrera Mauricio Sandra y Cuellar Juana Dilse (2014) del Estudio de Detección del riesgo de diabetes a través de la Prueba de HbA1c y la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de la ciudad de Santa Cruz que

asisten al Laboratorio en la Comunidad Chapaco provincia Ichilo, durante la gestión 2014, determinó que según la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa el 19% presentaron Prediabetes y el 4% resultaron ser Diabéticos, de los cuales se encontró el predominio del sexo femenino. Además, en la prueba de HbA1c se encontró que, de los 47 pacientes el 46% resultaron ser diabéticos controlados en ambos sexos por igual; el 4% resultaron ser diabéticos en zona de riesgo del sexo femenino. Habría que decir también que, de acuerdo con la relación de la HbA1c y los niveles de glicemia en ayunas, el 46% de personas resultaron ser diabético controlado, de estos el 11% resultó con hiperglicemia. Por otro lado, el 4% corresponde a los diabéticos en zona de peligro, los que presentaron su glicemia normal en ayunas y los factores de riesgos más frecuentes fueron la hiperglicemia encontrando el 27% con predominio en el género femenino y con el 21% del género masculino. La edad más frecuente fue entre 45 a 59 años con el 9%. (62)

Habría que decir también que en Bolivia en la tesis de Guachalla (2019) del Estudio de prevalencia de diabetes y frecuencia de factores de riesgo en personas de 20 a 45 años de la ciudad de La Paz que asisten al Laboratorio de Práctica Pre Profesional de la Carrera de Bioquímica de la UMSA, durante la gestión 2018, determinó que la prevalencia de diabetes y prediabetes fue 2,30% y 5,17% respectivamente. Se encontró que, el 8,6% de la población estudiada tiene riesgo moderado, el 4,6% riesgo alto y 0,3% riesgo muy alto y los factores de riesgos más frecuentes fueron la falta de consumo diario de frutas y verduras y el sedentarismo. (63)

2.1.2 Prediabetes

Prediabetes (pre-DM) es el término que se utiliza para las personas cuyos niveles de glucosa no cumplen los criterios de diabetes, pero tienen un metabolismo de carbohidratos anormal. (33)

Hay que mencionar que esta categoría corresponde a un estado de hiperglicemia intermedia en que los valores de glicemia son mayores que los normales, y menores a los criterios diagnósticos de DM. Se les denomina prediabetes (pre-DM) y comprenden glicemia alterada en ayunas (GAA), intolerancia a la glucosa (IG) o ambas. Estos estados no constituyen una entidad clínica propiamente tal, son asintomáticos, y la importancia de identificarlos es que constituyen una condición de alto riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV). El 5% al 12% de las pre-DM progresan

anualmente a DM, siendo de mayor riesgo la asociación GAA e IG (64). Por su parte, la IG se asocia a mayor incidencia de ECV. (65)

Así mismo, la prediabetes no debe verse como una entidad clínica en sí misma, sino como un factor de riesgo de progresión a diabetes y ECV.

Se debe agregar que, la prediabetes se asocia a individuos con obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos altos y/o colesterol HDL bajo, HTA, con RI y con diferentes grados de falla de cel- β . En esta etapa junto a la dislipemia, se presenta disfunción endotelial y estado proinflamatorio, lo que contribuye al riesgo CV. (65)

También, la presencia de prediabetes debe impulsar una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo cardiovascular. (33)

Habría que decir también que la incidencia de pre-DM está aumentando. Identificar y tratar esta condición es fundamental para disminuir la epidemia de DM2. Los cambios en el estilo de vida y algunos fármacos son efectivos en prevenir o retardar el desarrollo de DM2 en individuos con pre-DM (6). Así mismo, el potencial impacto de estas intervenciones en reducción de incidencia de ECV no ha sido demostrado. (6)

Hay que mencionar, además que la pre-DM es el precursor de la diabetes manifiesta. Aproximadamente el 11% de las personas con prediabetes desarrollan diabetes manifiesta cada año. Las personas con síndrome de ovario poliquístico (SOP), antecedentes de diabetes mellitus gestacional (DMG) y antecedentes de hiperglucemia inducida por esteroides también corren el riesgo de desarrollar DM2 con el tiempo. Un programa educativo estructurado sobre la diabetes y la modificación del estilo de vida (dieta, ejercicio, pérdida de peso) ha sido constante e inequívocamente eficaz para prevenir la progresión de la prediabetes a la diabetes. (66)

2.1.3 Diabetes Mellitus

El término DM derivado del griego consta de dos términos: Diabetes: cuyo significado es evacuar gran cantidad de líquido y Mellitus: que quiere decir miel. Es decir, indica la expulsión de gran cantidad de líquido (orina) con sabor dulce por el exceso de azúcar presente en ella. (67)

Habría que decir también, que el páncreas endocrino está compuesto por los islotes de

Langerhans, que contienen cuatro tipos celulares principales- células β , α , δ y PP (polipéptido pancreático)-. La célula β produce la insulina, que regula la utilización de la glucosa por los tejidos y reduce la glucemia; la célula α secreta glucagón, que aumenta la glucemia por su actividad glucogenolítica hepática, la célula δ secreta somatostatina, que suprime la liberación de insulina y glucagón; y las células PP secretan el polipéptido pancreático, que realiza diversos efectos sobre el aparato digestivo, como estimular la secreción de las enzimas gástricas e intestinales e inhibir la motilidad intestinal. La enfermedad más importante del páncreas endocrino es la DM, causada por una producción o acción deficiente de la insulina. (48)

Así mismo, la DM es la enfermedad metabólica grave más frecuente en los seres humanos. El rasgo distintivo de la diabetes es un aumento de la concentración de glucosa en la sangre, pero esta alteración es tan solo una de las muchas alteraciones bioquímicas y fisiológicas que tienen lugar. La diabetes no es solo trastorno, sino que puede aparecer como consecuencia de numerosos defectos en la regulación de la síntesis, secreción y acción de la insulina. (47)

Como se ha dicho, más que una enfermedad aislada, la DM es un conjunto de trastornos metabólicos que comparten la característica subyacente común de la hiperglucemia. La hiperglucemia de la diabetes se debe a un defecto en la secreción o la acción de la insulina o, con más frecuencia, ambos procesos. La hiperglucemia crónica, las alteraciones y la desregulación metabólica propias de la DM se suelen asociar a lesiones secundarias en múltiples sistemas orgánicos, sobre todo riñones, nervios y vasos. (48)

Se debe agregar que la DM comprende un grupo de enfermedades metabólicas de distinta etiología que se caracterizan por hiperglicemia originada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina.

La DM conducirá posteriormente a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

Los síntomas clásicos de la hiperglicemia incluyen poliuria (producción excesiva de orina), polidipsia (incremento de la sed), polifagia (aumento anormal de la necesidad de comer), pérdida de peso; que con frecuencia son leves o están ausentes y la visión borrosa son los síntomas cardinales de este padecimiento. (67)

Conviene subrayar que este hecho puede retardar hasta por varios años el diagnóstico de

DM, dando tiempo a que se desarrollen daños provocados por la elevación mantenida de la glicemia subclínica. Esto determina que a menudo se encuentren complicaciones al momento del diagnóstico. Por otra parte, la hiperglicemia severa puede desencadenar cuadros agudos graves, como cetoacidosis o síndrome hiperosmolar no cetósico, los cuales, sin una intervención adecuada, pueden tener riesgo vital. (3)

Por otra parte, la DM se asocia al aumento de colesterol circulante y su presencia incrementa, en gran medida, el riesgo de desarrollar aterosclerosis. Manteniendo constantes los demás factores, la incidencia de infarto de miocardio es dos veces mayor en sujetos diabéticos que en no diabéticos. Además, este trastorno se asocia al aumento de riesgo de accidente cerebrovascular y a una gangrena inducida por la aterosclerosis en las extremidades inferiores 100 veces mayor. (48)

Así mismo, la hiperglicemia crónica produce disfunción y daño permanente en diversos órganos, resultando en complicaciones específicas de la DM: retinopatía, que puede llegar a la ceguera; nefropatía, que puede conducir a enfermedad renal terminal; neuropatía con riesgo de úlceras en los pies, artropatía de Charcot, amputaciones; compromiso autonómico gastrointestinal, genitourinario y CV. Además, los pacientes con DM tienen mayor incidencia y severidad de enfermedad arterial periférica, cerebrovascular y coronaria, siendo esta última la principal causa de mortalidad asociada a la diabetes. (68) (69)

Todavía cabe señalar, que la glucosa en sangre es su principal fuente de energía y proviene de los alimentos que consume. La insulina, una hormona producida por el páncreas, ayuda a que la glucosa de los alimentos ingrese a las células para ser utilizada como energía. A veces, su cuerpo no produce suficiente (o nada) insulina o no usa bien la insulina. Luego, la glucosa permanece en su sangre y no llega a sus células. Independientemente del tipo de diabetes que se tenga, puede provocar un exceso de glucosa en la sangre. Un nivel muy alto de glucosa en la sangre puede provocar problemas de salud graves.

En este sentido, la DM comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de esta. (70)

Además, las células metabolizan la glucosa para convertirla en una forma de energía útil; por ello el organismo necesita recibir glucosa (a través de los alimentos), absorberla (durante la digestión) para que circule en la sangre y se distribuya por todo el cuerpo, y que finalmente, de la sangre entre al interior de las células para que pueda ser utilizada. Esto último sólo ocurre bajo los efectos de la insulina, una hormona secretada por el páncreas.

También, en la DM el páncreas no produce o produce muy poca insulina (DM1) o las células del cuerpo no responden normalmente a la insulina que se produce (DM2).

Esto evita o dificulta la entrada de glucosa en la célula, aumentando sus niveles en la sangre (hiperglucemia). La hiperglucemia crónica que se produce en la DM tiene un efecto tóxico que deteriora los diferentes órganos y sistemas y puede llevar al coma y la muerte.

También, la DM es una enfermedad metabólica crónica, caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. La más común es la DM2, y esta ocurre cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina o no produce suficiente insulina. En las tres últimas décadas la prevalencia de DM2 está aumentando de forma drástica en países de todos los niveles de ingresos. La DM1 conocida como diabetes juvenil o insulino dependiente, es una afección crónica en la que el páncreas produce poca o ninguna insulina por sí mismo. (33)

Se debe agregar que, la DM en el incremento de la glucosa (hiperglucemia) conduce a la glucosuria (eliminación de glucosa en la orina), y ésta provoca la aparición de poliuria (orinas con frecuencia). También se manifiesta por deshidratación e intensa sed (polidipsia). La imposibilidad de metabolizar la glucosa provoca una considerable pérdida de peso. (33)

Si bien la RI es el fenómeno inicial y está presente años antes que se manifieste la DM, en la actualidad se sabe que la función de la cel – β también está alterada desde mucho antes del comienzo de la hiperglicemia clínica. Inicialmente, la RI se compensa con aumento de la secreción de la hormona, logrando mantener la glicemia normal; posteriormente, las glicemias se elevan a rangos prediabéticos, etapa en que se pueden intervenir evitando, o al menos retardando, el desarrollo de la enfermedad. (71)

Una vez que la secreción de insulina no es capaz de compensar la RI se desencadenan la DM. Se ha establecido al inicio de la DM2 la RI es máxima y que las cel – β han perdido hasta el 80% de su función, condición que es el principal determinante en el desarrollo de la DM2. (72)

2.1.3.1 Clasificación de la DM según la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2022)

Actualmente existen dos clasificaciones principales. La primera, correspondiente a la OMS, en la que sólo reconoce tres tipos de DM (DM1, DM2 y gestacional) y la segunda, propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2022. (33)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA 2022) clasifica a la DM según estándares de atención médica de la siguiente manera:

Según el Comité de expertos de la ADA, los diferentes tipos de DM se clasifican en 4 grupos:

1. DM1 (debido a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta (LADA por sus siglas en inglés Latent Autoimmune Diabetes of the Adult)
2. DM2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina por parte de las células β , frecuentemente en el contexto de la RI)
3. Dentro de los tipos específicos de diabetes debido a otras causas, mencionamos p. ej., al síndrome de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la DM de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis) y diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas. (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos)
4. Diabetes mellitus gestacional DMG (este tipo de diabetes es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo; que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación) (33)

Hay que mencionar, además, que el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés The American College of Obstetricians and Gynecologists) define la DMG como una "condición en la que se desarrolla intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo". Las mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar posteriormente DM2 y enfermedad cardiovascular. Los resultados perinatales adversos también están asociados con la DMG. Actualmente se recomienda que todas las mujeres embarazadas se hagan pruebas de DMG entre las semanas 24 y 28 del embarazo. (66)

Por otro lado, el siguiente aspecto trata de que existe un debate sobre si la diabetes autoinmune de progresión lenta con un inicio en adultos debe denominarse diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) o DM1. La prioridad clínica con la detección de LADA es la conciencia de que la destrucción autoinmune lenta de las células β puede ocurrir en adultos, lo que conduce a una capacidad secretora de insulina marginal de larga duración. A los efectos de esta clasificación, todas las formas de diabetes mediada por la destrucción de células β autoinmunes se incluyen bajo la rúbrica de DM1.

El uso del término LADA es común y aceptable en la práctica clínica y tiene el impacto práctico de aumentar la conciencia de una población de adultos que probablemente tengan una destrucción progresiva de células β autoinmunes, acelerando así el inicio de la insulina antes del deterioro del control de la glucosa o el desarrollo de Cetoacidosis Diabética (DKA, por sus siglas en inglés Diabetic Ketoacidosis).

Los caminos hacia la muerte y disfunción de las células β están menos definidos en la DM2, pero la secreción de insulina deficiente de las células β , con frecuencia en el marco de la RI, parece ser el denominador común. (33)

Como se ha dicho, LADA es la destrucción autoinmune de células β que ocurre más adelante en la vida, causando DM, pero a menudo con alguna función residual mínima de células β . Los criterios de diagnóstico son vagos, pero incluyen edad >30 años, anticuerpos contra células de los islotes positivos y destrucción significativa de células β , pero con cierta secreción de insulina persistente que puede permitir a los pacientes evitar el tratamiento con insulina durante más de 6 meses. Algunos expertos consideran que esto es solo un extremo del espectro de la DM1 y no realmente una entidad distinta. Estos autores están de acuerdo con esa opinión.

Los tipos de DM menos comunes incluyen la DM posterior al trasplante, la DM resultante de una insuficiencia pancreática o una pancreatectomía, la DM relacionada con la FQ, MODY y varios tipos de DM inducida por medicamentos. (66)

2.1.3.2 Evaluación geriátrica integral

Debido al alto riesgo de comorbilidades, los objetivos glucémicos para adultos mayores son ligeramente diferentes en comparación con los de la población adulta general y dependen de factores como la cognición y el estado médico general. Varias organizaciones han publicado recomendaciones sobre objetivos glucémicos para adultos

mayores, incluida la Asociación Estadounidense de Diabetes.

Los objetivos glucémicos se relajan en los adultos mayores debido a la falta de un beneficio demostrado de alcanzar objetivos más intensivos de hemoglobina glicosilada HbA1c. El control estricto de la glucemia generalmente se dirige a pacientes más jóvenes para prevenir complicaciones microvasculares. Sin embargo, las complicaciones microvasculares generalmente tardan años en desarrollarse y los riesgos de eventos adversos graves resultantes de la hipoglucemia con algunos medicamentos superan los beneficios de un control glucémico más intensivo en muchos pacientes mayores.

Las complicaciones, como la neuropatía y la retinopatía, pueden dificultar la capacidad de los adultos mayores para participar en las actividades de la vida diaria y también pueden contribuir a un mayor riesgo de caídas. Por lo tanto, aunque los objetivos glucémicos pueden ser menos estrictos en los adultos mayores, sigue siendo importante garantizar que los pacientes mantengan un control glucémico adecuado y alcancen estos objetivos para prevenir el desarrollo de complicaciones y minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Los adultos mayores con deterioro cognitivo pueden tener dificultades para manejar regímenes de tratamiento complicados, particularmente aquellos que involucran insulina y el control regular de la glucosa en sangre, para que los pacientes con deterioro cognitivo se adhieran a las comidas regulares y a la ingesta constante de carbohidratos en las comidas. Los adultos mayores deben someterse a exámenes de detección de deterioro cognitivo de forma rutinaria y derivarse para una evaluación neuropsicológica adicional cuando corresponda.

La pérdida de peso puede ser deseable en adultos mayores con diabetes que tienen sobrepeso u obesidad. Sin embargo, algunos adultos mayores experimentan pérdida de peso involuntaria y desnutrición como resultado de las dificultades para tragar y la falta de apetito debido a los cambios relacionados con la edad. En pacientes con ingesta oral limitada y falta de apetito, los agentes que promueven la pérdida de peso y la saciedad, como los agonistas del receptor del péptido similar al péptido 1 (GLP-1), por lo general, deben evitarse.

Algunos adultos mayores pueden tener una destreza reducida como resultado de cambios relacionados con la edad en los sistemas musculoesquelético y nervioso. Otras comorbilidades, como la osteoartritis, la osteoporosis y la enfermedad de Parkinson, también

pueden contribuir a una destreza reducida. Estas limitaciones funcionales pueden dificultar la capacidad de algunos pacientes para administrar medicamentos inyectables y monitorear la glucosa en sangre. Si se justifica un medicamento inyectable, el uso de agonistas del receptor de GLP-1 con técnicas de administración sencillas y/o plumas de insulina (en lugar de viales y jeringas) puede facilitar la dosificación y el cumplimiento adecuados.

En muchos casos, los cuidadores, como los cónyuges u otros miembros de la familia, pueden administrar insulina y controlar los niveles de glucosa en sangre de los pacientes que no pueden autoadministrarse insulina de manera segura debido a deficiencias cognitivas o funcionales. Si esto no es factible, los servicios de salud en el hogar pueden acomodar la administración de insulina y/o controles de glucosa en sangre. En otros casos, los pacientes pueden requerir la colocación en centros de atención a largo plazo para obtener asistencia adicional con el manejo de medicamentos y otros cuidados.

Los adultos mayores con DM2 que reciben regímenes de insulina basal/bolo pueden simplificar su régimen cambiando de insulina prandial a un agente no insulínico, como un agonista del receptor GLP-1. Los pacientes que toman 10 unidades o menos por dosis de insulina prandial pueden a menudo interrumpen la insulina a la hora de las comidas cuando comienza un agente no insulínico. En pacientes que toman más de 10 unidades de insulina prandial por dosis, puede ser razonable reducir la dosis de insulina prandial en un 50% cuando se agrega un agente no insulínico, y las dosis de insulina prandial se pueden reducir aún más según corresponda.

Los objetivos de presión arterial varían ligeramente según las pautas organizacionales. Las Pautas de hipertensión del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón (ACC/AHA) de 2017 recomiendan un objetivo de presión arterial de <130/80 mmHg en pacientes con diabetes y en adultos ambulatorios que viven en la comunidad (65 años y mayores).

Sin embargo, para adultos mayores con múltiples comorbilidades y expectativa de vida limitada, se recomienda el juicio clínico y la toma de decisiones compartida para determinar los objetivos de presión arterial.

La ADA recomienda un objetivo de presión arterial similar de <130/80 mmHg en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD por sus siglas en inglés Atherosclerotic Cardiovascular Disease) o con riesgo de ASCVD a 10 años de $\geq 15\%$.

Sin embargo, en pacientes de bajo riesgo que no cumplen con estos criterios, la ADA recomienda un objetivo de presión arterial de $< 140/90$ mmHg, independientemente de la edad para la hipotensión ortostática. Los medicamentos antihipertensivos que tienen más probabilidades de causar hipotensión ortostática, como los bloqueadores alfa y la clonidina, también deben evitarse en adultos mayores cuando sea posible.

Las estatinas se recomiendan para la prevención primaria de ASCVD en pacientes con diabetes de 40 a 75 años y para la prevención secundaria de ASCVD en adultos de todas las edades, incluidos los mayores de 75 años. Los beneficios del tratamiento con estatinas para la prevención primaria en adultos mayores de 75 años con diabetes son menos claros.

Deben tomarse medidas para maximizar la comodidad y la calidad de vida. Esto debe incluir evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia sintomática. El control de la glucosa en sangre debe reservarse para los casos en que sea necesario para garantizar el logro de estos objetivos, y la frecuencia de las inyecciones debe minimizarse cuando se administra insulina. La terapia todavía está justificada. Muchos medicamentos orales crónicos, incluidas las estatinas, se pueden retirar para mejorar la comodidad al minimizar la carga de medicamentos. (66)

2.1.3.3 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y enfermedad renal

2.1.3.3.1 Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica (ERC) se diagnostica por la elevación persistente de la excreción urinaria de albúmina (albuminuria), la baja tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) u otras manifestaciones de daño renal. La atención se centra en la ERC atribuida a la DM (enfermedad renal diabética), que ocurre en el 20-40% de los pacientes con DM. La enfermedad renal diabética generalmente se desarrolla después de la duración de la DM de 10 años en la DM1, pero puede estar presente en el momento del diagnóstico de la DM2. La ERC puede progresar a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requiere diálisis o trasplante de riñón y es la principal causa de ESRD en los Estados Unidos. Además, entre las personas con DM1 o DM2, la presencia de ERC aumenta notablemente el riesgo cardiovascular y los costos de atención médica.

En particular, la lesión renal aguda (LRA) se diagnostica por un aumento sostenido del 50% o más de la creatinina sérica en un corto período de tiempo, lo que también se refleja como una rápida disminución de la TFGe. Las personas con DM tienen un mayor riesgo

de LRA que las personas sin DM. Otros factores de riesgo para la LRA incluyen la ERC preexistente, el uso de medicamentos que causan lesión renal (por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y el uso de medicamentos que alteran el flujo sanguíneo renal y la hemodinámica intrarrenal.

Sin embargo, la identificación y el tratamiento oportunos de la LRA son importantes porque la LRA se asocia con un mayor riesgo de ERC progresiva y otros resultados de salud deficientes.

En consecuencia, un análisis del ensayo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD BP) demuestra que aquellos asignados al azar a la reducción intensiva de la presión arterial con un aumento de hasta el 30% en la creatinina sérica no tuvieron ningún aumento en la mortalidad o enfermedad renal progresiva. Además, una medida de marcadores para LRA no mostró un aumento significativo de ningún marcador con aumento de creatinina.

Así mismo, la enfermedad renal diabética suele ser un diagnóstico clínico realizado en función de la presencia de albuminuria y/o reducción de la TFGe en ausencia de signos o síntomas de otras causas primarias de daño renal. Se considera que la presentación típica de la enfermedad renal diabética incluye una larga duración de la DM, retinopatía, albuminuria sin hematuria macroscópica y pérdida progresiva gradual de la TFGe. Sin embargo, los signos de enfermedad renal diabética pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o sin retinopatía en la DM2, y la reducción de la TFGe sin albuminuria se ha informado con frecuencia en la DM1 y DM2 y se está volviendo más común con el tiempo a medida que aumenta la prevalencia de diabetes en los Estados Unidos.

Por último, un sedimento urinario activo (que contiene glóbulos rojos o blancos o cilindros celulares), albuminuria o síndrome nefrótico que aumenta rápidamente, disminuye rápidamente la TFGe o la ausencia de retinopatía (en la DM1) sugiere causas alternativas o adicionales de enfermedad renal. Para los pacientes con estas características, se debe considerar la derivación a un nefrólogo para un diagnóstico adicional, incluida la posibilidad de biopsia renal. Es raro que los pacientes con DM1 desarrollen enfermedad renal sin retinopatía. En la DM2, la retinopatía es solo moderadamente sensible y específica para la ERC causada por la DM, como lo confirma la biopsia renal.

- Al menos una vez al año, la albúmina urinaria (p. ej., la relación albúmina-

creatinina urinaria) y la tasa de filtración glomerular estimada deben evaluarse en pacientes con DM1 con una duración de ≥ 5 años y en todos los pacientes con DM2, independientemente del tratamiento.

- Los pacientes con DM y albúmina urinaria ≥ 300 mg/g de creatinina y/o una tasa de filtración glomerular estimada de 30-60 ml/min/1,73m² deben ser monitorizados dos veces al año para guiar el tratamiento. (33)

La DM posterior al trasplante ocurre en 10% a 50% de las personas después de un trasplante de órganos y parece ser el resultado de un trastorno subyacente del metabolismo de la glucosa con inflamación sistémica superpuesta más los efectos de los medicamentos inmunosupresores. Generalmente se requiere terapia con insulina. La condición empeora el pronóstico para el tejido trasplantado y la supervivencia general del paciente. El nombre anterior de este trastorno era diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT, por sus siglas en inglés New Onset Diabetes After Transplantation), pero el término preferido ahora es diabetes mellitus posterior al trasplante, es una complicación metabólica frecuente y se considera un factor de riesgo para los pacientes a los que se ha realizado un trasplante renal. (66)

2.1.3.3.2 *Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)*

La DM2, anteriormente conocida como "diabetes no insulino dependiente" o "diabetes del adulto", representa del 90 al 95% de todos los tipos de diabetes. Al menos inicialmente, y con frecuencia a lo largo de su vida, es posible que estas personas no necesiten tratamiento con insulina para sobrevivir. (33)

Así mismo, la DM2 se debe a una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de las células β pancreáticas ("deficiencia relativa de insulina"). (48)

La DM2 es más común en afroamericanos, hispanos/latinos, nativos americanos, asiáticos americanos y nativos de Hawái y de las islas del Pacífico.

Un mayor peso corporal aumenta el riesgo de diabetes para todos. Los estadounidenses de origen asiático tienen un mayor riesgo de diabetes con un peso corporal más bajo que el resto del público en general (alrededor de 15 libras menos). (33)

Todo esto parece confirmar, que la DM2, se ha extendido en todo el mundo debido

principalmente a cambios en el estilo de vida de la población, asociados a cambios en el patrón alimentario y al sedentarismo, lo que nos predispone a la obesidad y a la RI. Los individuos afectados por esta enfermedad también pueden presentar una serie de consecuencias, principalmente del tipo cardiovascular, no deseadas, como por ejemplo HTA, dislipidemia e hipercoagulabilidad, conducente a la morbilidad y mortalidad por enfermedades vasculares. (73)

Lo dicho hasta aquí supone que hay varias causas de DM2. Aunque se desconocen las etiologías específicas, no se produce la destrucción autoinmune de las células β y los pacientes no tienen ninguna de las otras causas conocidas de DM. La mayoría, pero no todos, los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad. El exceso de peso por sí mismo provoca cierto grado de RI. (33)

Así mismo, la DM2, constituye una patología muy prevalente entre las personas adultas y es una patología de elevada morbimortalidad. Su morbilidad está determinada fundamentalmente por las complicaciones microvasculares. En la población general, el paciente diabético presenta un riesgo 40 veces mayor de amputación no traumática de miembros, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal (diálisis), 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor de accidente vascular (derrame) y entre 2 y 3 veces mayor de infarto agudo al miocardio. Sin embargo, su mortalidad se debe a las complicaciones macrovasculares, las cuales pueden estar presentes antes del diagnóstico de la enfermedad. (33)

También, la DM2 se debe a una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de las células β pancreáticas (“deficiencia relativa de insulina”). (48)

Por otra parte, en la DM2, la causa de la hiperglucemia es más compleja. Estos pacientes siguen produciendo insulina. Las células β no solo están presentes, sino que a menudo son hiperplásicas (aumento en la producción de células, al menos al comienzo de la enfermedad). Por motivos que aún se están investigando, las células β no responden con normalidad al aumento de la glucosa plasmática incrementando la secreción de insulina. Sin embargo, la alteración en la secreción de insulina solo es parte del problema. (47)

Así mismo, en la DM2, la causa de la hiperglucemia es más compleja. Estos pacientes siguen produciendo insulina. Las células β no solo están presentes, sino que a menudo

son hiperplásicas (aumento en la producción de células, al menos al comienzo de la enfermedad). Por motivos que aún se están investigando, las células β no responden con normalidad al aumento de la glucosa plasmática incrementando la secreción de insulina. Sin embargo, la alteración en la secreción de insulina solo es parte del problema. Si se administran dosis idénticas de insulina al hígado, al músculo y al tejido adiposo de una persona con DM2 y de un control sano, se observará que el paciente con DM2 es resistente a la acción de la insulina. De este modo, tanto la secreción de insulina como el metabolismo de la glucosa como respuesta a la hormona se encuentran alterados en la DM2. Probablemente existe variación entre los individuos acerca de cuál de los dos problemas (la menor liberación de insulina o la RI) tiene mayor importancia en el desarrollo de la DM. Normalmente, estos pacientes producen la suficiente insulina (y lo suficientemente activa) como para que no se realice la grave cetoacidosis que desarrollan los pacientes con DM1.

Se piensa que la RI que se observa en los pacientes con DM2 conlleva un aumento en la prevalencia de hipertensión, obesidad y una dislipidemia caracterizada por un aumento de TG (triacilglicerol) y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad. La RI (junto con una o varias de estas otras alteraciones metabólicas) suele encontrarse en los pacientes antes de que desarrolle DM2 y suele denominarse síndrome metabólico (SM). Se calcula que este conjunto de alteraciones afecta a más de 45 millones de personas solo en Estados Unidos. Ya que cada componente de este síndrome tiene repercusiones adversas sobre los vasos sanguíneos, estos sujetos tienen un riesgo especialmente elevado de aterosclerosis precoz.

Se puede retrasar la aparición de muchas de las complicaciones a largo plazo de la DM (tanto DM1 como DM2) mediante un control estricto de la glucemia y un seguimiento minucioso de la presión arterial y los lípidos plasmáticos. (47)

Por otro lado, la RI y la secreción anormal de esta son aspectos centrales del desarrollo de DM2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a dicha hormona precede a los defectos de su secreción, y que la DM se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. (70)

2.1.3.4 Fisiopatología de DM2

La fisiopatología de DM2 se divide en tres etapas

Cuadro 9: Etapas de la fisiopatología de DM2

Primera etapa Estamos expuestos a una RI	Segunda etapa Cuando ya se hace el diagnóstico de la DM	Tercera etapa Estadio Final de todos los DM2
Tenemos hiperinsulinismo normoglicémico	Hiperinsulinismo hiperglicémico	Hiperinsulinismo hiperglicémico
Estamos expuestos a la RI	Déficit de insulina	Fallo de célula Beta, tiene déficit de insulina
Estamos expuestos a prediabetes años antes del diagnóstico	Alteraciones en la funcionalidad	Muerte celular, el paciente se comporta como un DM1 con requerimiento de insulina, ya no se da a través del mecanismo de RI.

Fuente: Nueva guía de Diabetes ADA 2022 Andrés Felipe Florez Monroy

2.1.3.5 Patogenia DM2

La DM2 es un trastorno metabólico heterogéneo caracterizado por la tríada fisiopatológica de producción excesiva de glucosa hepática, resistencia periférica a la insulina e insuficiencia progresiva de las células β ; otras características contribuyentes incluyen aumento de la lipólisis, secreción excesiva de glucagón, secreción deficiente de la hormona incretina, aumento de la reabsorción renal de glucosa y RI en el cerebro. (48)

La patogenia de la DM2 es multifactorial y compleja. La tríada clásica incluye RI en el hígado (producción excesiva de glucosa hepática), RI en el músculo (absorción de glucosa alterada) y falla progresiva de las células beta (deficiencia relativa de insulina). El "octeto ominoso", descrito por el Dr. Ralph de Fronzo en la Conferencia de Banting de 2009, agregó cinco anomalías adicionales: células grasas (lipólisis aumentada), tracto gastrointestinal (deficiencia de la hormona incretina), células alfa pancreáticas (hiperglucagonemia), riñones (reabsorción de glucosa aumentada) y cerebro (RI). Muchos de estos defectos están presentes, en mayor o menor grado, en personas con pre-DM y en personas no diabéticas con fuertes antecedentes familiares de DM2. (66)

Se debe agregar que, el **Omnioso Octeto de Fronzo** descrito por el Dr. Ralph de Fronzo en la Conferencia de Banting de 2009, postula que la DM2 se debería a alteraciones que presentan estos pacientes DM2 en las células beta del páncreas; en conjunto las

denominó por ser ocho anomalías, "octeto ominoso", son:

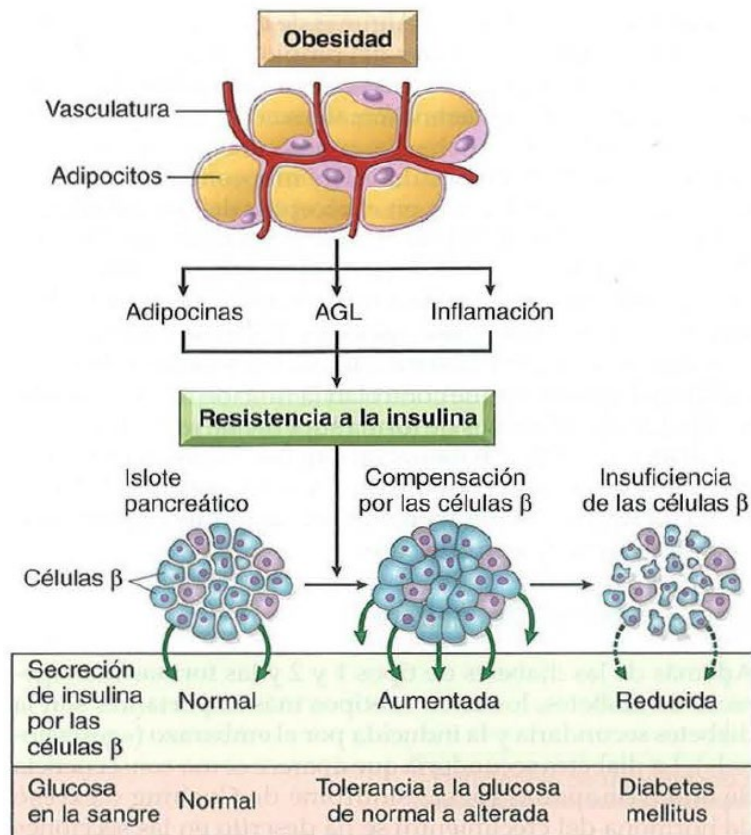
1. Disminución del efecto incretina. (en el intestino disminución de la liberación de GLP-1)
2. Aumento de la lipólisis. (mayor producción de AGL)
3. Mayor reabsorción renal de glucosa. (en el riñón)
4. Menor captación muscular de glucosa. (en el tejido muscular)
5. Insulino Resistencia Cerebral.
6. Mayor producción hepática de glucosa. (aumento de la neoglucogénesis)
7. Aumento de la secreción de glucagón por la célula alfa. (en el páncreas).
8. Disminución de la secreción de insulina. (3)

Muchos de estos defectos están presentes, en mayor o menor grado, en personas con prediabetes y en personas no diabéticas con fuertes antecedentes familiares de DM2 (66)

Además, la DM es el resultado de un proceso fisiopatológico iniciado muchos años atrás de su aparición clínica. Las condiciones que determinan la aparición de la DM2 y sus comorbilidades están presentes desde los primeros años de vida. (5)

Habría que decir también que la DM2 es una enfermedad compleja multifactorial y heterogénea en la que están implicadas interacciones entre los factores genéticos y ambientales de riesgo, e inflamatorios. A diferencia de lo que sucede en la DM1, no existen evidencias de una base autoinmunitaria. Los dos defectos que caracterizan a la diabetes de tipo 2 son: 1) una menor capacidad de respuesta a la insulina de los tejidos periféricos (resistencia a la insulina), y 2) una disfunción de las células β que se traduce en una secreción inadecuada de insulina a pesar de la resistencia a la misma y la hiperglucemia (Figura N° 7).

Figura 7: Desarrollo de la diabetes de tipo 2



Fuente: Robbins. Patología Humana, 10th edición, de Vinay Kumar, Abul K. Abbas y Jon C. Aster 2018 Elsevier España, SLU; 2013, 2008 y 2003

La RI asociada a la obesidad es inducida por las adipocinas, los ácidos grasos libres (AGL) y la inflamación crónica en el tejido adiposo. Las células β pancreáticas compensan la RI aumentando la secreción de esta sustancia. Sin embargo, en un momento determinado esta compensación por las células β se sigue de una insuficiencia de las mismas, con aparición de DM.

La RI antecede al desarrollo de la hiperglucemia y suele asociarse a una hiperfunción compensadora de las células β con una hiperinsulinemia en los estadios evolutivos precoces de la DM.

Los factores ambientales, como el sedentarismo y los hábitos dietéticos, tienen un indudable papel, como se describe en el siguiente análisis sobre la asociación a la obesidad. Los factores genéticos también están implicados, como se demuestra por una concordancia de entre el 80 y el 90% en gemelos monocigotos, que es incluso superior a la encontrada en la DM1 (aproximadamente una concordancia del 50% en los gemelos), lo que indica que el componente genético puede ser incluso más importante en la DM2.

Recientes estudios de asociación pangenómica han aportado todavía más evidencias sobre la base genética de este proceso, porque se han reconocido docenas de locus de susceptibilidad que se llaman genes diabetógenos. Sin embargo, a diferencia de la DM1, la enfermedad no se relaciona con los genes implicados en la tolerancia y la regulación inmunitaria (p. ej., HLA, CTLA4). (48)

Disfunción de las células β

Aunque la RI puede alterar la tolerancia a la glucosa, la disfunción de las células β es un componente esencial para la aparición de una diabetes franca.

En realidad, en las fases precoces del proceso patológico la función de las células β aumenta en la mayor parte de los pacientes con DM2, principalmente como medida compensadora para contrarrestar la RI y mantener la euglicemia. Sin embargo, al final de las células β no consiguen adaptarse a las exigencias a largo plazo de la resistencia periférica a la insulina y el estado hiperinsulinémico da paso a un estado de deficiencia relativa de insulina.

Entre los mecanismos que se han implicado como causa de la disfunción de las células β en la DM2 destacan:

- Exceso de ácidos grasos libres que compromete la función de las células β y atenúa la liberación de insulina (lipotoxicidad).
- Hiper glucemia crónica (glucotoxicidad).
- Efecto incretina anormal, que determina una menor secreción de las hormonas que fomentan la liberación de insulina.
- Sustitución por amiloide de los islotes, que se describe en más del 90% de los islotes de los diabéticos (v. “Morfología”). No está claro si el amiloide es la causa de la “quemadura” de las células β o su consecuencia.
- Polimorfismos asociados a un aumento del riesgo de DM2 a lo largo de la vida en los genes que controlan la secreción de insulina. (48)

2.1.3.6 Epidemiología de DM2

Por otro lado, la DM está extendiéndose en todo el mundo debido al sedentarismo y cambios en la alimentación, por esta razón se creó el Pacto Mundial contra la Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el fin de mejorar la prevención, la atención y reducir la mortalidad para el año 2030. (74)

Así mismo, la DM2, constituye una patología muy prevalente entre las personas adultas con elevada morbilidad. Su morbilidad está determinada fundamentalmente por las complicaciones microvasculares. En la población general, el paciente diabético presenta un riesgo 40 veces mayor de amputación no traumática de miembros, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal (diálisis), 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor de accidente vascular (derrame) y entre 2 y 3 veces mayor de infarto agudo al miocardio. Sin embargo, su mortalidad se debe a las complicaciones macrovasculares, las cuales pueden estar presentes antes del diagnóstico de la enfermedad. (33)

La DM2 es más común en afroamericanos, hispanos/latinos, nativos americanos, asiáticos americanos y nativos de Hawái y de las islas del Pacífico.

Un mayor peso corporal aumenta el riesgo de diabetes para todos. Los estadounidenses de origen asiático tienen un mayor riesgo de diabetes con un peso corporal más bajo que el resto del público en general (alrededor de 15 libras menos). (33)

2.1.3.7 Las categorías de riesgo de DM2 (Prediabetes-PRED)

Los factores de riesgo para desarrollar DM2 tradicionalmente han sido los siguientes; podemos clasificarlos en:

a. Clínicos:

- Alta ingesta de grasas, particularmente saturadas (más de 30% del aporte calórico/día).
- Elevada ingesta alcohólica.
- Sedentarismo.
- Grupos étnicos de alto riesgo: afroamericanos, latinos y afroasiáticos.
- Edad mayor de 45 años o 30 años con un IMC mayor de 25 kg/m².
- Antecedentes familiares de DM2 en familiares de primer grado.
- Obesidad visceral.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de ovario poliquísticos (SOP).
- Diabetes gestacional.
- Madres de hijos con peso mayor de 4 kg al nacer.
- Hipogonadismo masculino.

- Otros: Acantosis nigricans, macrosomía, hiperandrogenismo, adrenarquia temprana, menopausia precoz, multiparidad, bajo peso al nacer, antecedentes de polihidramnios, mortinato o recién nacido fallecido en la primera semana, gota, esteatosis hepática.

b. Metabólicos:

- Glucemia alterada en ayunas (GAA).
- Intolerancia en el test a la glucosa (ITG).
- Dislipidemia, particularmente triglicéridos mayores de 150 mg/dL y HDL-C menor de 35 mg/dL.
- Prueba de tolerancia anormal a las grasas (lipemiapostprandial).
- Niveles elevados de insulina basal.
- Evaluación del modelo de homeostasis (HOMA por sus siglas en inglés Homeostasis Model Assessment) mayor de 2,5.
- Hiperuricemia.
- Microalbuminuria.
- Hiperfibrinogenemia. (75) (76) (77)

2.1.3.8 Tecnología de la Diabetes

Tecnología de la DM es el término utilizado para describir el hardware, los dispositivos y el software que utilizan las personas con DM para ayudar a controlar su afección, desde el estilo de vida hasta los niveles de glucosa en sangre. Históricamente, la tecnología para la DM se ha dividido en dos categorías principales: insulina administrada con jeringa, pluma o bomba (también llamada infusión subcutánea continua de insulina [por sus siglas en inglés Continuous Subcutaneous Insulin Infusion CSII]) y glucosa en sangre evaluada mediante monitoreo de glucosa en sangre (por sus siglas en inglés Blood Glucose Monitoring BGM) o monitoreo continuo de glucosa (MCG). Más recientemente, la tecnología de la DM se ha ampliado para incluir dispositivos híbridos que controlan la glucosa y administran insulina, algunos automáticamente, así como software que sirve como dispositivo médico y brinda apoyo para el autocontrol de la DM. La tecnología de la DM, cuando se combina con educación y seguimiento, puede mejorar la vida y la salud de las personas con DM; sin embargo, la complejidad y el cambio rápido del panorama tecnológico de la DM también pueden ser una barrera para la implementación por parte

de pacientes y proveedores. (33)

Además, la mayoría de los pacientes están familiarizados con los glucómetros tradicionales, aquellos que necesitan una gota de sangre que se extrae de debajo de la piel o por medio de una punción digital. El MCG controla de manera continua el nivel de glucosa en la capa fina de líquido que rodea las células del cuerpo debajo de la piel, aun cuando usted está durmiendo. Los elementos del sistema de MCG trabajan a la perfección para brindarle la información que necesita. Los sistemas de MCG incluyen un sensor, un transmisor y un receptor que trabajan en conjunto para registrar la información sobre la glucosa. Otros sistemas de MCG requieren un lector que el paciente utiliza para escanear el sensor al menos cada ocho horas para que no se pierda la información. También, se puede utilizar una aplicación móvil para escanear el sensor y evitar tener que llevar un dispositivo adicional. (78)

Hay que mencionar, que los medidores continuos de glucosa (MCG) son herramientas que permiten medir niveles de glucosa de forma continua, dando lecturas en minutos. Esta tecnología sanitaria facilita la toma de decisiones terapéuticas a partir de datos a tiempo real, optimizando la insulinización y mejorando el cuidado y calidad de vida del paciente con DM.

Como se describe en la actualización 2020 de los Estándares de cuidados médicos para la diabetes de la ADA, los MCG han evolucionado rápidamente en los últimos años. Actualmente muchos pacientes tienen acceso a estos dispositivos que facilitan la autogestión y aportan al profesional sanitario datos más concretos sobre el tiempo en rango glucémico (TER), las hipoglucemias, las hiperglucemias y la variabilidad glucémica. La correlación de estos parámetros con la HbA1c está sobradamente demostrada. (79)

Así mismo, un medidor continuo de glucosa (también conocido por las siglas en inglés Continuous Glucose Monitoring CGM); método de escaneo (por sus siglas en inglés Flash Glucose Monitoring FGM) es un dispositivo que permite monitorizar la glucosa en el líquido intersticial de forma continua mediante un sensor que se lleva insertado en el tejido subcutáneo. Este dispositivo ofrece lecturas de glucosa cada cinco minutos aproximadamente, lo que permite conocer los valores de glucosa en tiempo real durante las 24 horas del día.

El sensor de glucosa contiene compuestos reactivos sensibles a la glucosa, que miden continuamente su presencia en el líquido intersticial. Diversos estudios han comprobado

que la difusión de glucosa en sangre y en el líquido intersticial presenta un breve desfase de cinco a diez minutos entre ambos.

La glucosa se difunde libremente desde los capilares (es decir, desde la sangre) al espacio intersticial (situado entre las células). Por eso, medir la glucosa del líquido intersticial es un indicador fiable de las concentraciones de glucosa en el organismo, y permite a las personas con diabetes realizar un seguimiento de sus niveles de glucosa en tiempo real y obtener información sobre la tendencia de la glucosa. (80)

Habría que decir también que los infusores subcutáneos continuos o bombas de insulina son pequeños dispositivos a batería que controlan la cantidad y el ritmo de suministro de insulina por medio de un dispositivo que la almacena, un sistema mecánico de propulsión y un chip de computadora dentro de un estuche plástico pequeño fácil de portar en el bolsillo o sujeto al cinturón del paciente. Este infusor externo libera insulina y la dirige al cuerpo del paciente a través de un set de infusión compuesto por un tubo plástico conectado a una delgada cánula/aguja insertada en el tejido celular subcutáneo del abdomen. Las bombas se programan para liberar una dosis constante de insulina (dosis basal), y permite al paciente ajustar con cambios manuales según necesidad. La durabilidad máxima de los componentes suele ser para la bomba de cuatro años, la pila de 7-14 días y del set de infusión 72 horas. (81)

Se debe agregar que el MCG proporciona los valores de glucosa y consta de:

- **Sensor.** Es un dispositivo pequeño resistente al agua que mide los niveles de glucosa en el fluido intersticial de manera casi continua y se aloja de forma parcial debajo de la piel. El sensor consta de un pequeño filamento que se coloca a nivel subcutáneo. Algunos sensores tienen el tamaño de una pestaña y se implantan por completo debajo de la piel bajo la supervisión de un médico. El sensor dura un tiempo (esto varía según el sistema) antes de que sea necesario reemplazarlo. Mediante una reacción enzimática va midiendo los valores de glucosa intersticial cada 5 minutos. El sensor dura entre 6 y 14 días dependiendo del modelo. Tienen que estar adheridos correctamente a la piel para garantizar medidas fiables de glucosa.
- **Transmisor.** Este es un transmisor resistente al agua recargable o recambiable que envía información de manera inalámbrica desde el sensor hacia el receptor o hacia

un dispositivo inteligente compatible. El dispositivo transmite de manera automática o solo cuando se escanea el sensor. La información sobre la glucosa se transmite sin dolor y puede enviarse a través de la ropa. El transmisor puede ir por separado o estar incorporado al sensor. El transmisor se coloca encima del sensor y se encarga de recibir los datos leídos por el sensor y mandárselos al receptor.

- **Receptor (el escáner o lector).** Es un dispositivo independiente recargable del tamaño de un teléfono celular o más chico, o se puede utilizar una aplicación en su teléfono inteligente (puede ser un teléfono móvil o un dispositivo especial dependiendo del MCG que se utilice). El receptor recibirá la información del transmisor y mostrará en la pantalla los valores de glucosa y la tendencia de la misma. La información se muestra en forma de gráfico y se actualiza de manera constante con datos nuevos sobre la glucosa. La información en la pantalla también incluye las flechas de tendencia con las que se muestra en qué dirección se mueven los niveles de glucosa y se proporcionan datos previos y actuales. Toda esta información puede ayudar al paciente y a su proveedor de atención médica a tomar decisiones sobre el tratamiento.
- **Software o sistemas de computación en la nube.** Plataformas digitales que permiten la descarga y tratamiento de los datos de medición de glucosa obtenidos por el sensor, gestionando el historial y la evolución de los resultados a través de informes y gráficos.

Puede haber diferencias entre la glucosa intersticial que miden los MCG de la glucosa capilar y NO necesariamente tiene el mismo valor.

Cuando el nivel de glucosa en sangre se encuentra estable durante un tiempo, los niveles de la glucosa en ambos líquidos se equilibran y coinciden. Pero como la composición del líquido intersticial depende de los intercambios entre las células en el tejido y la sangre, cuando hay fluctuaciones de glucosa en sangre, existe un retardo de la intersticial respecto a la capilar de unos 5-10 minutos. (78) (79)

Agregando a lo anterior, existen actualmente 2 tipos de bombas de insulina: de asa abierta (que no dispone de sensor de glucemia) y las de asa cerrada, con sensor incorporado que permite al usuario ver sus niveles de glucosa intersticial, recibir alertas para impedir hipo o hiperglucemias. El sistema de medición continua de glucosa incorporado en la

tecnología no reemplaza la automonitoreo de glucemia capilar dado que la glucosa intersticial tarda 10 minutos en mostrar los valores presentes en sangre, por tanto, todos los ajustes de insulina, así como el calibrado del infusor deben basarse en mediciones capilares y no intersticiales estimándose un promedio de cuatro mediciones diarias de glucosa capilar en condiciones habituales.

El sistema solo permite utilizar insulina rápida por lo que cualquier interrupción del suministro por mal funcionamiento provoca hiperglucemia en pocas horas y posible cetoacidosis diabética si el problema continúa luego de cuatro horas, es por este motivo que los pacientes deben llevar siempre un kit de emergencia. La decisión de implementar un tratamiento con bomba de insulina en un paciente, requiere no solo de un equipo de salud especializado y entrenado, sino de un paciente/grupo familiar instruido y comprometido. (81)

Todavía cabe señalar, que existen actualmente a fecha de hoy, dos tipos de dispositivos MCG:

Sistema de monitorización flash. La principal característica de este sistema es que no tiene transmisor. El sensor, que realiza una monitorización continua, almacena los datos hasta 8 horas y es necesario “escanear” el sensor con el lector para que éste le transfiera la información. (Podemos mencionar sugiriendo, por ejemplo, el sistema FreeStyle Libre®).

Un problema de este sistema es la ausencia de avisos en tiempo real para hipo e hiperglucemias, aunque existen brazaletes no financiados que actúan como transmisores.

Próximamente aparecerá el FreeStyle Libre 2® que incluirá alarmas para estas situaciones.

Sistemas de monitorización continua. Estos incorporan el transmisor, por lo que los datos son enviados al receptor de manera constante. La principal ventaja de estos sistemas es que se pueden programar alarmas y cuando los niveles de glucosa se desvían de un valor preestablecido, el receptor avisa para la toma de medidas oportunas.

Actualmente, hay dos sistemas; sugiriendo, por ejemplo, Guardian® y Dexcom®.

Existe un sistema cuyo sensor, del tamaño de una píldora, se implanta para 6 meses en la parte superior del brazo. El transmisor se coloca superficialmente sobre el sensor. Una característica particular es que proporciona alarmas vibratorias directamente en el cuerpo cuando la glucosa se encuentra demasiado baja o demasiado alta. (79)

Además, el ritmo de desarrollo de la tecnología de la diabetes es extremadamente rápido. Nuevos enfoques y herramientas están disponibles cada año. Es difícil para la investigación mantenerse al día con estos avances porque cuando se completa un estudio, ya hay versiones más nuevas de los dispositivos en el mercado. (33)

Por otra parte, los tipos y la selección de dispositivos deben individualizarse según las necesidades, los deseos, el nivel de habilidad y la disponibilidad de dispositivos específicos de una persona. En el entorno de un individuo cuya diabetes es controlada parcial o totalmente por otra persona (por ejemplo, un niño pequeño o una persona con deterioro cognitivo), las habilidades y los deseos del cuidador son parte integral del proceso de toma de decisiones.

2.1.4 Hemoglobina glicosilada HbA1c

La HbA1c, glucosilada, de acuerdo con la definición de la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea. Para una mejor comprensión del proceso de glicación es importante aclarar algunos aspectos fundamentales del eritrocito y de la hemoglobina, su mayor componente, y la relación de éstos con los azúcares presentes en la sangre y contacto con el eritrocito y la hemoglobina. (24)

También, la hemoglobina es una proteína presente en los glóbulos rojos responsable del transporte de oxígeno en sangre. La glucosa, que también circula por la sangre, se adhiere a la hemoglobina durante un periodo de entre 90 y 120 días (aproximadamente 3 meses). De esta manera, la prueba de la HbA1c se basa en la medición de la cantidad de glóbulos rojos que están glicosilados o sea adheridos a una molécula de glucosa. Una HbA1c del 7% significa que 7 de cada 100 glóbulos rojos están glicosilados. (82)

Hay que mencionar además que en condiciones normales el eritrocito vive en la circulación un promedio de 120 días y en el caso de la hemoglobina humana, el mayor componente del eritrocito, está formada por dos dímeros de globina que en el adulto corresponden a la HbA ($\alpha\alpha\beta\beta$), que representa más del 97% de la hemoglobina total, a la HbA2 ($\alpha\alpha\delta\delta$), que comprende menos del 2,5%, y a la hemoglobina fetal (HbF) ($\alpha\alpha\gamma\gamma$), que representa menos del 1% de la cantidad de hemoglobina del adulto. El contacto permanente del eritrocito con otras sustancias, en particular con azúcares como la glucosa, hace que ésta las incorpore a

su estructura molecular proporcionalmente con la concentración de estas sustancias en el torrente sanguíneo y durante el lapso de vida de la célula. (83)

En el caso concreto de la HbA1c, como se ha expresado, la HbA constituye el 97% de la hemoglobina del adulto, a través de los mecanismos de glicación parte de la HbA se convierte en HbA1 y dependiendo del azúcar que incorpore en sus diferentes formas, conocidas con hemoglobinas rápidas, por ser las que primero eluden en los procesos de cromatografía usados para identificarlas, HbA1a, HbA1b y HbA1c, siendo esta última el principal componente (aproximadamente el 80 % de la HbA1). (24)

Así mismo, como resultado de las diferentes reacciones de glicación, la HbA, finalmente se subdivide en dos grandes grupos: la HbA1 que corresponde a la hemoglobina que ha sido fruto de la glicación no-enzimática y la Hb0 (hemoglobina cero) que corresponde la fracción no glicada.

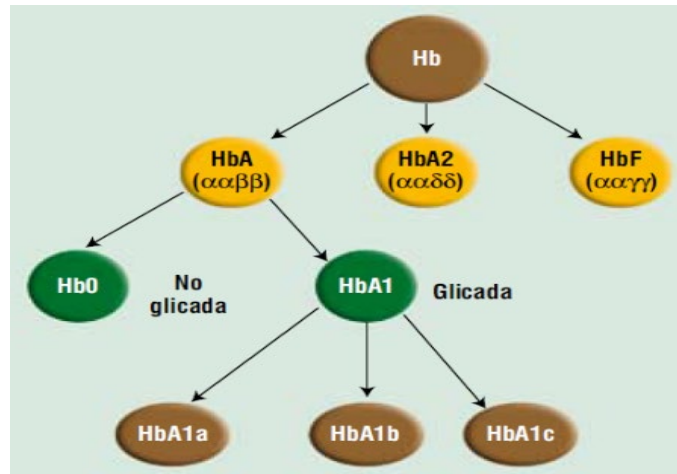
En el Cuadro N° 10 se relacionan algunas de estas reacciones y sus respectivos productos finales, y en la figura N° 8 se esquematizan estos conceptos.

Cuadro 10: Tipos de hemoglobinas glicadas

Producto final	Reacción
HbA1a1	Glicación con fructosa 1, bifosfato
HbA1a2	Glicación con glucosa 6 fosfato
HbA1b	Glicación con ácido pirúvico
HbA1c	Glicación con glucosa
L HbA1c	Denota la fracción lábil de la HbA1c, o la fracción aldimina
S HbA1c	Denota la fracción estable de la HbA1c, o la fracción cetoamina

Fuente: Campuzano, G; Latorre. G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. 2010

Figura 8: Esquema de los diferentes tipos de hemoglobina



Fuente: Campuzano, G; Latorre. G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. 2010

Por otra parte, el proceso de reacción entre la cadena β de la hemoglobina y la glucosa. Cuando las moléculas de glucosa se ponen en contacto con el grupo amino libre en la cadena β de la hemoglobina (A), se produce una unión entre el aminoácido valina de la hemoglobina y la molécula de glucosa. (B) En la primera reacción reversible se forma una aldimina. Esta unión provoca un reajuste Amadori (C), por el cual se genera de forma irreversible una cetoamina (D), que permanecerá unida durante toda la vida del eritrocito. (24)

Habría que mencionar que la molécula de hemoglobina también puede ser modificada por otras sustancias y dentro de estas en el entorno del análisis de la hemoglobina glicada, se debe hacer referencia a las conocidas como hemoglobinas químicamente modificadas y las que aparecen con mayor frecuencia son la Hb-carbamilada y la Hb-acetilada. (33)

2.1.4.1 Glicación de otras proteínas

La glicación no es una reacción exclusiva de la hemoglobina. La glicación se presenta con la mayoría de las proteínas del organismo y en la clínica, algunas de las complicaciones de la diabetes están íntimamente relacionadas con fenómenos de glicación como sucede con la glicación del cristalino con su consecuente catarata que puede presentarse, con relativa alta frecuencia, en los pacientes diabéticos. Algunas de las reacciones de glicación de otras proteínas de posible uso clínico mediante su medición en el laboratorio clínico son la albúmina glicada y la fructosamina. (24)

2.1.4.2 Albúmina glicada

Se diferencia de la HbA1c en el hecho de que la glicación en vez de la hemoglobina se hace en la albúmina presente en el torrente sanguíneo. La albúmina glicada es una alternativa útil en los casos en donde se sabe que el paciente puede tener falsos resultados con la HbA1c, como puede ser en pacientes con hemoglobinopatías u otras anemias hemolíticas en donde característicamente se reduce la vida media del eritrocito. (84)

Hay que mencionar además que tiene como problemas el que no está estandarizada, como sí lo está la HbA1c, no está disponible en los laboratorios clínicos de rutina y que sólo refleja el estado de glucosa de las dos a tres semanas previas, cuando la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra (85)

Así mismo, la albúmina glicada puede estar modificada en pacientes con enfermedades digestivas perdedoras de proteínas o en pacientes sometidos a diálisis peritoneal (84). La albúmina glicada es una buena opción para los pacientes diabéticos con falla renal crónica debido a que no se modifica ni por la anemia ni por el uso de eritropoyetina, además de que su concentración se correlaciona positivamente con el grado de la severidad de la insuficiencia renal. (86)

2.1.4.3 Fructosamina

También se fundamenta en un fenómeno de glicación, siendo el resultado de la interacción de glucosa sanguínea con lisina presente en la albúmina u otras proteínas plasmáticas (87)

La fructosamina se utiliza con mayor frecuencia que la albúmina glicada y puede estar disponible en algunos laboratorios clínicos como alternativa a la HbA1c. Tiene algunos inconvenientes como la falta de estandarización y que sólo refleja el estado de la glucemia en las dos a tres semanas anteriores al momento en que se toma la muestra. (88)

Como en el caso anterior, puede ser una alternativa cuando la HbA1c no está indicada, como podría ser en la diabetes gestacional. (89)

2.1.4.4 Relación de HbA1c con la diabetes

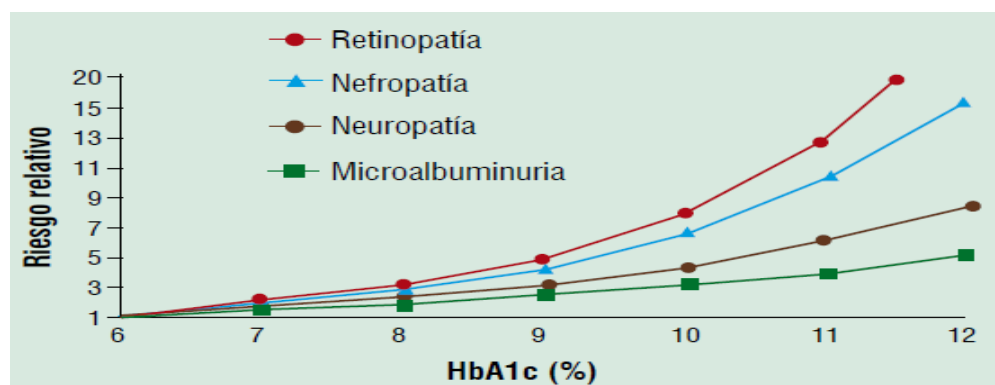
Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación (no la glicosilación) de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y

que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que se ha dicho que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra. (85)

Los resultados descritos por Fitzgibbons y colaboradores, en 1976, mostraron que la concentración de HbA1c se incrementa a medida que el eritrocito envejece y Bunn y colaboradores, en el mismo año, informaron que en los pacientes diabéticos el incremento en el porcentaje de la HbA1c es significativamente mayor que en los individuos sanos. (90)

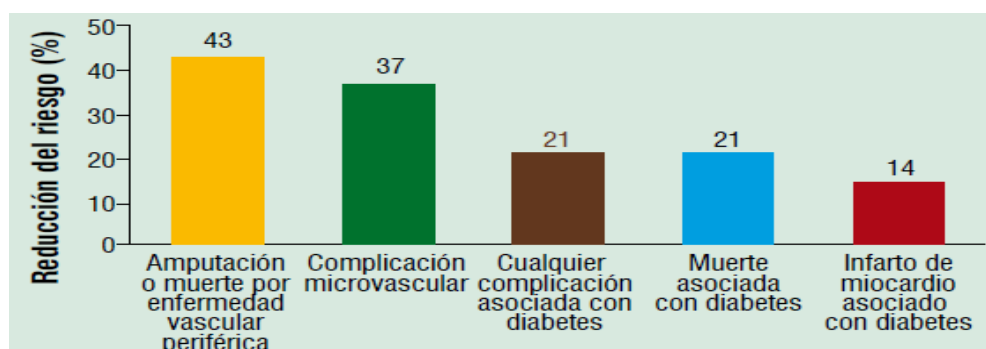
En la Figura N° 11 se muestra la relación de la concentración de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares (33) y en la Figura N° 12 se muestra el impacto de la reducción de la HbA1c en relación a la disminución de complicaciones microvasculares y microvasculares. (91)

Figura 9: Relación de la concentración de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares



Fuente: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care (33)

Figura 10: Reducción de la HbA1c en relación a la disminución de complicaciones de la Diabetes Mellitus 2



Fuente: Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010

Reducción del riesgo de complicaciones de la DM2 por cada reducción de 1% en los niveles de la hemoglobina glicada, en pacientes del estudio UKPDS (estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido). (92)

Como se ha expresado, en la práctica se acepta que la concentración de HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra; sin embargo, estudios recientes muestran que cuando se tiene un determinado resultado de HbA1c, el 50% de ésta corresponde a la HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante, esto es, en los meses previos tres y cuatro. (93)

2.1.4.5 Estandarización de la medición de la HbA1c

Por décadas, el diagnóstico de DM se ha basado en los niveles de glicemia plasmática en ayunas (GA) o 2 horas por carga de 75 gramos de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). La HbA1c, examen de elección para el control crónico de los pacientes con DM, no se recomendaba como método de diagnóstico por falta de estandarización. (3)

Las cifras de glicemia que definen el diagnóstico de DM en la actualidad fueron establecidas el año 1997 y aceptadas por la OMS en 1999. Se basan en predicciones epidemiológicas de riesgo de desarrollar complicaciones específicas de la DM, evaluadas en 3 diferentes poblaciones: indios PIMA, egipcios y del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).

En estos grupos se encontró coincidencia en los valores umbrales de GA y poscarga, asociados al punto de corte que da inicio a un aumento lineal de la prevalencia de RD (Retinopatía diabética), estableciéndose como valores diagnósticos de DM: GA ≥ 126 mg/dl y poscarga ≥ 200 mg/dl.

Asimismo, se estableció que la HbA1c $\geq 6,5\%$, corresponde al punto de corte que identifica el mayor riesgo de desarrollar RD, cifra que se correlaciona y tiene el mismo valor predictivo que los valores diagnósticos con GA y poscarga. (3)

Ante la necesidad de tener una prueba lo suficientemente confiable, la *Federación Internacional de Química Clínica* (por sus siglas en Inglés IFCC International Federation of Clinical Chemistry) estableció un grupo de trabajo con el objetivo de estandarizar la

medición de la HbA1c, incluida la preparación y evaluación de material de referencia y el desarrollo de un método de referencia internacional. Después de varios años de trabajo, el sistema se fue desarrollando, siendo los avances más destacados la preparación y evaluación de un material de referencia, el desarrollo de un método de referencia internacional y su mantenimiento por una red de laboratorios de referencia continuamente monitoreados mediante estudios intercomparativos; los resultados de doce de estos estudios realizados entre 2001 y 2006 han confirmado la capacidad del sistema para garantizar la estabilidad y continuidad del método de referencia internacional para HbA1c. (94)

En el año 2007, se publicó la Declaración de Consenso entre estas principales Asociaciones y la IFCC, en el que se establece que el Método de Referencia (MR) es la única ancla válida para implementar la estandarización y que los valores de HbA1c deben ser reportados mundialmente en unidades internacionales del MR (mmol/mol) y las derivadas del *Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina* (por sus siglas en Inglés NGSP National Glycohemoglobin Standardization Program) usando la ecuación maestra IFCC-NGSP.

En el año 2009 basados en antecedentes epidemiológicos y en los avances en la instrumentalización y estandarización del método para medir HbA1c, un comité internacional de expertos de la ADA, IDF, y de la Asociación Europea para el estudio de la diabetes (por sus siglas en inglés EASD European Association for the Study of Diabetes) recomendó incorporar la HbA1c como criterio de diagnóstico de DM, siempre que se utilicen métodos certificados por el NGSP y estandarizados según el Ensayo de Control y complicaciones de la diabetes (por sus siglas en inglés DCCT Control and Complications Trial).

Aunque existen ventajas de la HbA1c respecto a la glicemia, no requiere ayuno ni carga de glucosa, tiene baja variabilidad individual, mayor estabilidad pre analítica y no está influenciada por procesos agudos; hay que considerar que tiene limitaciones en su uso. La estandarización no está generalizada, hay diferencias étnicas en los valores normales de HbA1c, artefactos y varias condiciones clínicas que afectan su medición, destacando cualquier situación que altere la vida media del eritrocito, como ocurre con distintas anemias y hemoglobinopatías.

El comité de expertos recomendó el nivel de HbA1c $\geq 6,5\%$ para establecer el diagnóstico de DM, señalando que las cifras entre 6,0% y el 6,4%, representan un grupo de alto riesgo en quienes se debería considerar intervenciones de prevención de DM. Advierte que antes de incorporar a la HbA1c como método de diagnóstico de DM se debe considerar el rendimiento de las pruebas de HbA1c locales y los factores que pueden interferir con su interpretación. No recomiendan su uso como prueba diagnóstica en pacientes con situaciones clínicas que dificulten su interpretación, como tampoco en hiperglicemia aguda, en DM1 de inicio clásico y durante el embarazo.

Por otra parte, hay que considerar que los estudios epidemiológicos para recomendar el uso de HbA1c para diagnóstico de DM han sido efectuados en adultos, y los puntos de corte no necesariamente son los mismos en niños o en adolescentes, en donde la situación es incierta. Varios estudios han demostrado menor sensibilidad y especificidad respecto a la glicemia, de manera que, por el momento la HbA1c no está suficientemente validada para diagnóstico en la población infantil. (3)

Finalmente, la ADA, gracias a la estandarización y la madurez de la prueba alcanzada en la última década, como lo verificó el Comité Internacional de Expertos, en la revisión del año 2010 de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, la incorporó como el primer criterio de diagnóstico de diabetes. (95)

En el año 2010 la ADA incorporó la HbA1c como uno de los criterios diagnósticos de DM, con dos valores en días diferentes de HbA1c $\geq 6,5\%$, especificando que su uso es válido. Un año más tarde la OMS emitió un informe declarando lo siguiente: “La HbA1c puede ser utilizada como una prueba de diagnóstico para la DM siempre y cuando, en el lugar en que se usa, existan rigurosas pruebas de control de calidad y los métodos usados estén estandarizados con los valores de referencia internacionales, y que no existan condiciones que alteren su exacta medición. Se recomienda como un método más para el diagnóstico de la DM y no en reemplazo de la glicemia”. Concuera con el punto de corte diagnóstico de DM con cifras de HbA1c $\geq 6,5\%$, y considera que un valor $<6,5\%$ no la excluye y, en ese caso, recomienda utilizar pruebas de glucosa. (3)

Además, el mismo Consenso señala que estas medidas deben ser adoptadas a la brevedad posible en todo el mundo y destacan: “este acuerdo contribuirá a la trazabilidad de los resultados mundialmente, paralelamente al progreso del conocimiento científico

relacionado con las características bioquímicas y analíticas de la HbA1c”, Consenso que fue ratificado recientemente y ampliamente difundido en todos los medios especializados. (96)

2.1.4.5.1 *Glucemia media estimada*

El nuevo término “glucemia media estimada” o “glucemia promedio estimada”, *Glucosa Promedio derivada de HbA1c* (por sus siglas en inglés ADAG A1c-Derived Average Glucose) o *Glucosa Promedio Estimado* (por sus siglas en inglés eAG Estimated Average Glucose), se refiere a los resultados de la concentración de la HbA1c equivalentes a la concentración de la HbA1c. No se trata de un nuevo parámetro, si no de una nueva forma de expresar el porcentaje de la HbA1c: se refiere a los resultados de la HbA1c convertida a un nivel promedio de glucosa en la sangre en unidades de medida (mg/dL) más familiares a los pacientes. Tanto la ADA como la *Asociación Americana de Química Clínica* (por sus siglas en inglés AACC American Association for Clinical Chemistry) esperan que el uso de este nuevo término ayude a los pacientes y a sus médicos a hacer los cambios necesarios en el tratamiento para mejorar el estado de salud en general del paciente. (97)

Hay que mencionar además que, para tener una idea más clara del concepto de la glucemia media estimada, es importante conocer algunos aspectos metodológicos del trabajo que correlacionó la HbA1c con la glucemia promedio el cual dio origen a la fórmula que más tarde avalaron la ADA, la EASD y la IFCC. Los participantes del estudio fueron reclutados en 11 centros de Estados Unidos y en países de Europa, África y Asia; 507 voluntarios, entre ellos 268 personas con DM1, 159 con DM2 y 80 personas sin diabetes, participaron en los análisis; los participantes tenían un control glucémico estable, tal y como demostraron dos mediciones de HbA1c con un 1% de diferencia entre los mismos en los 6 meses anteriores al reclutamiento; se tomaron un promedio de 2.700 glucemias por cada participante, derivados a partir de al menos 2 días de monitorización continua de la glucosa, realizada cuatro veces, y de automonitorizaciones diarias en 7 puntos mediante mediciones de glucosa capilar realizadas como mínimo 3 días por semana, en momentos en los que no se estuviese realizando la monitorización continua de la glucosa. De este estudio hay que resaltar dos aspectos: (98)

- Los valores de HbA1c permanecieron por lo general estables a lo largo del

transcurso del estudio, y en el 96% de los casos, la HbA1c no difirió más allá de un 1% de su valor al momento del inicio.

- La estrecha correlación entre la HbA1c al final del período de 3 meses del estudio y el promedio de glucosa calculada durante los 3 meses previos se puede expresar como la sencilla regresión lineal: promedio de glucosa en mg/dl = $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$, $R^2 = 0,84$, $p < 0,0001$, lo que permite calcular un promedio de glucosa en sangre estimada para los valores de la HbA1c.

En el Cuadro N° 11 se reproducen los valores de la glucemia media estimada derivados del citado estudio, valores que, de paso vale la pena aclarar, no coinciden con los valores informados en el laboratorio clínico en una muestra convencional o en las automonitoreos que practican los pacientes.

Cuadro 11: Glucemia media estimada

% de HbA1c	Glucemia media estimada (mg/dL)
5	97 (76 – 120)*
6	126 (100 – 152)
7	154 (123 – 185)
8	183 (147 – 217)
9	212 (170 – 249)
10	240 (193 – 282)
11	269 (217 – 314)
12	298 (240 – 347)

(*) Entre paréntesis, el rango de la glucemia media estimada

Fuente: Nathan, D; et. All. Translating the HbA1C assay into estimated average glucose values.2008

2.1.4.5.2 Valores de referencia

Tradicionalmente, se ha definido como valor de referencia, “la media, más o menos dos desviaciones estándar”, siendo para la HbA1c entre 4% y 6%, cifra que puede variar de acuerdo con la tecnología utilizada y la población objeto de estudio. (99)

Es decir, como sucede en otras mediciones de laboratorio, por ejemplo en los estudios relacionados con lípidos, donde los valores de corte son diferentes de los valores de referencia pues reflejan niveles de decisión clínica y de riesgo epidemiológico en lugar de valores de distribución poblacional, como los que definen el valor de referencia como tal, en el caso de la glucemia y la HbA1c en el diagnóstico de la DM, como resultado de

múltiples estudios de grandes poblaciones de pacientes con o sin DM, a través de todo el mundo, la ADA, siguiendo las recomendaciones del Comité de Expertos Internacionales estableció para el diagnóstico de DM los siguientes puntos de corte para la HbA1c siempre y cuando la prueba se haga bajo condiciones claramente establecidas y estrictamente controladas, como se analizará más adelante, los siguientes criterios, dependiendo del objetivo de la prueba: como prueba de diagnóstico o como prueba de seguimiento. (100)

2.1.4.5.3 Pruebas de diagnóstico para DM2

A partir del reconocimiento por parte del Comité Internacional de Expertos, en el 2009, de la HbA1c como prueba apta para el diagnóstico de la DM y su inclusión en la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, correspondiente al año 2010, como el primer criterio de diagnóstico de la DM en individuos asintomáticos o con sospecha clínica o epidemiológica, se han definido los siguientes puntos de corte para la HbA1c, con sus respectivos significados (100):

- Nivel no diabético: $\leq 5,6\%$; en la práctica descarta el diagnóstico de diabetes;
- Nivel prediabético (riesgo aumentado de diabetes o prediabetes): entre 5,7% y 6,4%;
- Nivel diabético: $\geq 6,5\%$, que es compatible con el diagnóstico de diabetes.

A menos que haya un diagnóstico clínico claro, por ejemplo, un paciente en una crisis de hiperglucemia o con síntomas clásicos de hiperglucemia y glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl o su equivalente en 11,1 mmol/L.

El diagnóstico requiere dos resultados anormales de la prueba de detección, ya sea de la misma muestra o en dos muestras con cuantificaciones separadas. Si usa dos muestras de prueba separadas, se recomienda que la segunda prueba, que puede ser una repetición de la prueba inicial o una prueba diferente, se realice sin demora. Por ejemplo, si HbA1c es 7,0% (53 mmol/mol) y un resultado repetido es 6,8% (51 mmol/mol), el diagnóstico de diabetes se confirma. Si dos pruebas diferentes, como la determinación de HbA1c y la Glucosa Plasmática en ayunas están por encima del umbral de diagnóstico cuando se analizan desde la misma muestra o en dos muestras de prueba diferentes, esto confirma el diagnóstico. Por otro lado, si un paciente tiene resultados discordantes de dos pruebas diferentes, entonces se debe repetir el resultado de la prueba que está por encima del punto de corte de diagnóstico, con una cuidadosa consideración de la posibilidad de análisis de HbA1c en

interferencia. El diagnóstico se realiza sobre la base de la prueba de detección confirmatoria. Por ejemplo, si un paciente cumple el criterio de diabetes de HbA1c (dos resultados $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)) pero no Glucosa Plasmática en Ayunas (< 126 mg/dl (7,0 mmol/L)), no obstante, se debe considerar que esa persona tiene diabetes.

Cada una de las pruebas de detección tiene una variabilidad preanalítica y analítica, por lo que es posible que una prueba que arroje un resultado anormal (es decir, por encima del umbral de diagnóstico), cuando se repita, produzca un valor por debajo del punto de corte de diagnóstico.

Este escenario es probable para Glucosa Plasmática en ayunas y Glucosa Plasmática de 2 h si las muestras de glucosa permanecen a temperatura ambiente y no se centrifugan rápidamente. Debido al potencial de variabilidad preanalítica, es fundamental que las muestras de glucosa plasmática se centrifuguen y se separen inmediatamente después de extraerlas. Si los resultados de las pruebas de los pacientes se acercan a los márgenes del umbral de diagnóstico, el profesional de la salud debe analizar los signos y síntomas con el paciente y repetir la prueba en 3 a 6 meses.

Las personas deben seguir una dieta mixta con al menos 150 g de carbohidratos en los 3 días previos a la prueba de tolerancia a la glucosa oral. El ayuno y la restricción de carbohidratos pueden elevar falsamente el nivel de glucosa. (33)

1. Cuantificación de glucosa

- **Examen aleatorio de glucosa en la sangre.** Se tomará una muestra de sangre en un horario al azar. Los niveles de glucosa en la sangre se expresan en miligramos de azúcar por decilitro (mg/dL) o milimoles de azúcar por litro (mmol/L) de sangre. Independientemente de la última vez que comió el paciente, un nivel de glucosa en la sangre de 200 mg/dL, es decir, 11,1 mmol/l o más, sugiere diabetes, especialmente si existen signos y síntomas de diabetes, como micción frecuente y mucha sed.
- **Examen de glucemia en ayunas.** Se tomará una muestra de sangre después de una noche de ayuno. Los resultados se interpretan de la siguiente manera:
 - ✓ Un nivel de glucosa en la sangre, en ayunas, menor que 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se considera normal.

- ✓ Un nivel de glucosa en la sangre, en ayunas, entre 100 y 125 mg/dl (5,6 a 6,9 mmol/l) se considera prediabetes.
- ✓ Si el resultado es 126 mg/dl (7 mmol/l) o más en distintos análisis, se diagnostica como diabetes. (101) (102)

2. Prueba oral de tolerancia a la glucosa. Esta prueba se usa con menos frecuencia que las otras, excepto durante el embarazo. Para esta prueba, el paciente debe ayunar durante la noche. Luego, se mide el nivel de glucosa en la sangre, en ayunas. Después, bebés un líquido azucarado y se mide el nivel de glucosa en la sangre periódicamente durante las siguientes dos horas. Los resultados se interpretan de la siguiente manera:

- Un nivel de glucosa en la sangre inferior a 140 mg/dl (7,8 mmol/l) se considera normal.
- Un resultado de entre 140 y 199 mg/dl (7,8 y 11,0 mmol/l) se diagnostica como prediabetes.
- Un valor de más de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) después de dos horas indica diabetes.

3. HbA1c. Por lo general, la DM2 se diagnostica mediante la prueba de hemoglobina glicosilada. (Se aplica los criterios diagnósticos según ADA 2022: Prediabetes y DM) (101) (102)

2.1.4.5.4 La HbA1c como prueba de seguimiento

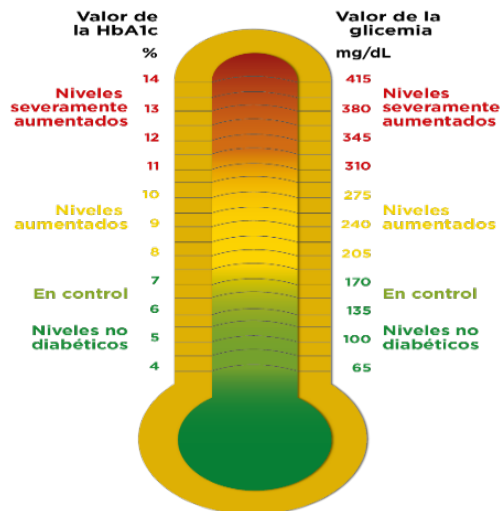
Como se ha expresado, a pesar de las limitaciones analíticas de los primeros años, para la totalidad de los organismos y asociaciones del mundo relacionadas, directa o indirectamente, con el manejo de la diabetes la HbA1c, es el mejor criterio para monitorear el tratamiento instalado y en este sentido, se utilizan los siguientes criterios:

- La meta del tratamiento de la diabetes, de acuerdo con la ADA, es llevar la HbA1c a un porcentaje $\leq 7\%$, con lo cual se logra reducir significativamente las complicaciones microvasculares y neuropáticas relacionadas con la DM. En caso de no alcanzar este porcentaje se debe revisar y ajustar el plan terapéutico del paciente.
- La meta de las guías europeas para la HbA1c es de 7,5%, tanto para la DM1 como para DM2.
- La meta de la IDF es de 6,5%, valor que no parece tener mejores resultados que la meta de la ADA.

La meta del *American College of Endocrinology* es 6,5%. (100)

- En la Figura N° 13 se representan la HbA1c y la glucemia media estimada que permiten medir el control metabólico alcanzado con tratamiento del paciente diabético. (24)

Figura 11: Termómetro del diabético. Valores equivalentes de la hemoglobina glicada y de la glicemia plasmática, y sus respectivos significados clínicos.f



Fuente: Campuzano G, Latorre G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio, Volumen 16, Números 5-6, 2010.

2.1.4.5.5 Determinación de la HbA1c

Para medir la HbA1c es muy amplia: en el mercado de los instrumentos y los reactivos puede haber más de un centenar de posibilidades, posibilidades que varían considerablemente con relación a la instrumentación y al desempeño analítico. Para tener una idea, consultando en el NGSP, aparecen referenciados 88 métodos certificados por ese organismo, que dependiendo de la tecnología utilizada para la separación de la fracción glicada, de la no-glicada, tendrán mejor o peor desempeño analítico. En la práctica, definir con cual método y con qué reactivos trabajar depende de muchos factores, en donde debe primar el desempeño analítico (resultados precisos y exactos) sobre el menor precio, como infortunadamente se presenta en el medio, en donde se le da prioridad al menor costo. (24)

En términos prácticos, los métodos para medir la hemoglobina glicada se basan en diferencias en las moléculas de la hemoglobina glicada y la hemoglobina no-glicada, ya sean físicas, químicas o inmunológicas entre la fracción glicada, ya sea la HbA1 o sus

fracciones como la HbA1c, y la fracción de la Hb0, esto es la fracción no-glicada.

2.1.4.5.6 *Métodos de diferencia de la carga eléctrica entre la hemoglobina glicada y la hemoglobina no-glicada*

El principio se basa en el hecho de que la unión de glucosa en el caso de la HbA1c, o de otro azúcar, como puede ser la HbA1a o la HbA1b, a un amino terminal de las cadenas β de la HbA altera la carga total de la hemoglobina, haciendo que la fracción de hemoglobina glicada (Hb1) migre en forma diferente, usualmente más rápido, a la hemoglobina no-glicada (Hb0) cuando se pone en un campo eléctrico como sucede en los métodos electroforéticos, o en resinas de intercambio iónico como sucede en los métodos cromatográficos, permitiendo de esta manera separar las dos fracciones, como se analizará más adelante. (24)

- **Métodos electroforéticos.** Se basan en el hecho de que la molécula de HbA1c es diferente a la molécula de la HbA y esta característica hace que puesta la sangre en una corriente se desplaza de acuerdo con sus características fisicoquímicas relacionadas con las cargas eléctricas.
- **Métodos cromatográficos.** Los métodos cromatográficos se subdividen en dos grandes grupos diametralmente diferentes: la cromatografía de columna y la cromatografía líquida de alta eficiencia/eficacia.
 - **Cromatografía líquida de alta eficiencia.** El método fue utilizado por el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y se recomienda como un método de referencia para la determinación provisional de los organismos internacionales relacionados con la Hb1 hasta que decidan sobre el método de referencia definitivo y la comunidad científica relacionada con la diabetología considera a la cromatografía líquida de alta eficiencia como el “estándar de oro” o prueba de referencia para la determinación de la HbA1c. Partiendo de la diferencia estructural que hay entre la Hb1 en general y de la HbA1c en particular, y la Hb0 es posible separar y cuantificar estas fracciones. Bajo esta premisa se tiene la cromatografía de afinidad que basada en la capacidad del ácido fenilborónico en solución alcalina de unirse con grupos cis-diol presentes en la HbA1c, que da como resultado la unión de la hemoglobina con la molécula de glucosa, con el ácido fenilborónico o sus derivados. En estos métodos, la Hb1 se une a una

columna que contiene boronato en donde la fracción Hb0 es eluída primero. Este método no se afecta por el pH ni la temperatura, como tampoco se afecta por la presencia de hemoglobinopatías o falla renal por la presencia hemoglobina carbametilada, ni por la fracción lábil de la Hb1, por lo cual puede ser considerado como un método de referencia para la medición de la HbA1c. (103)

Estos sistemas utilizan una columna para eluir la solución en diferentes fracciones: HbA1a, HbA1b, la HbA1c y la HbA0, sucesivamente, utilizando diferentes tampones/búferes con diferencias en la fuerza iónica y en el pH. Estos métodos presentan una excelente precisión y permiten una separación rápida de la HbA1c. Tiene como inconveniente que el costo del equipo y su funcionamiento solo pueden hacer los laboratorios grandes o instituciones de investigación; en contraposición a lo anterior, la HPLC tiene grandes ventajas con relación a los demás métodos disponibles para la medición de HbA1c en el laboratorio clínico, como son el de que no interfiere ningún otro tipo de hemoglobinopatías (F, S, C, D, E) ni los procesos de carbamilación. (94) (104)

- **Cromatografía de columnas.** La cromatografía de columnas, es una prueba barata y de fácil acceso. Desde el punto de vista del desempeño analítico, dependiente del pH y la temperatura a la cual se hace la prueba, tiene problemas de calibración, baja reproducibilidad y muchas de ellas no miden la HbA1c sino la Hb1 (105) circunstancias que explicarían la gran discrepancia de los resultados de un laboratorio a otro laboratorio, razón por la cual no tiene justificación continuar con su utilización. Además, no están certificadas por el NGSP, (106) como lo exigen los estándares internacionales para hacer la prueba, (95) incluida la ALAD, situación que la ubicaría como una prueba “obsoleta”. (5)

2.1.4.5.7 La HbA1c en el monitoreo de la diabetes

A partir del momento en que se dispuso de metodología para medir en el laboratorio clínico la HbA1c a finales de la década de los 70, (107) (108)

Unos años más adelante luego de que grandes estudios poblacionales demostraron su relación con el control de la DM1 (109) y de la DM2 (110) y, más recientemente, gracias a la estandarización y la armonización alrededor de los instrumentos y los reactivos para

hacer la prueba en los últimos 5 años, (96) la HbA1c se ha consolidado como el “estándar de oro” para medir el efecto de las diferentes opciones de tratamiento y de pronóstico y, sobre todo, la mejor manera de seguir el curso del paciente diabético y hacer los ajustes terapéuticos del día a día en estos pacientes. (111) (112)

Agregando a lo anterior, la determinación periódica de la HbA1c está ampliamente incorporada a la práctica médica para evaluar el control de la glucemia a largo plazo, ya que como se mencionó, mide la concentración acumulada a lo largo de la vida del eritrocito, esto es por 120 días, (113) y hay consenso en calificar a la prueba como el mejor indicador en el control del diabético y como la mejor manera para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones derivadas de la hiperglucemia en el paciente con diagnóstico de diabetes. (109) (110) (112) (114)

2.1.5 Criterios diagnósticos según ADA 2022: Prediabetes y Diabetes Mellitus

El año 2019 se cambió el criterio, y se incorporó la posibilidad de llegar al diagnóstico cuando existan dos pruebas anormales en la misma o diferentes muestras sanguíneas (sea GB, HbA1c o SOG), en el caso que no existieran signos claros de hiperglucemia.

Además, si los resultados están muy ajustados a los límites se recomienda repetir las pruebas entre los 3-6 meses. Los últimos estudios, avalan poder utilizar cualquier método (GB, HbA1c, o SOG) en el diagnóstico de la pre-DM o la DM2 en niños y adolescentes (2019).

Así mismo, debemos tener presentes algunos criterios clínicos o factores de riesgo, para la detección precoz de pre-DM o DM en adultos que no presentan síntomas, la pre-DM no debe verse como una entidad clínica en sí misma, sino como un factor de riesgo de progresión a DM y enfermedad cardiovascular (ECV). Los criterios para la detección de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos se describen en el Cuadro N° 12.

Cuadro 12: Criterios para el cribado de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos

1.	Se debe considerar realizar pruebas de laboratorio en adultos con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 kg/m ² o ≥ 23 kg/m ² en estadounidenses asiáticos) que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Familiar de primer grado con DM • Raza/origen étnico de alto riesgo (por ejemplo: afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano, isleño del Pacífico). • Historia de ECV (enfermedad cardiovascular) por sus siglas en inglés CDV (Cardiovascular Disease) • Hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento para la hipertensión) • Nivel de colesterol HDL < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) y/o un nivel de triglicéridos > 250 mg/dL (2,82 mmol/L) • Mujeres con síndrome de ovario poliquístico • La Inactividad Física • Otras afecciones clínicas asociadas con la RI (por ejemplo, obesidad grave, acantosis nigricans)
2.	Pacientes con Pre-DM (HbA1c entre 5,7% -6,4%, alteración de la tolerancia oral a la glucosa (glucosa a las 2 horas entre 140-199 mg/dL) o glucosa alterada en ayunas (glucosa entre 100 y 125 mg/dL) deben someterse a pruebas anuales.
3.	Las mujeres a las que se les diagnosticó GDM (Diabetes Mellitus Gestacional por sus siglas en inglés Gestational Diabetes Mellitus) deben hacerse pruebas de por vida mínimo cada 3 años.
4.	Para todos los demás pacientes, las pruebas deben comenzar a la edad de 35 años.
5.	Si los resultados son normales, las pruebas deben repetirse en intervalos mínimos de 3 años, con la consideración de pruebas más frecuentes según los resultados iniciales y el estado de riesgo.
6.	Personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Fuente: Criterios para el cribado de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos (Diabetes Care Vol. 45, Supplement 1, January 2022) (33)

Así mismo para detectar pre-DM y DM2, la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática de 2 h durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g y la HbA1c son apropiadas (Cuadro N° 13 y Cuadro N° 14).

La prediabetes es el precursor de la diabetes manifiesta. Las personas con pre-DM se definen por la presencia de IFG y/o IGT y/o HbA1c 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol) (Cuadro N° 13)

Cuando se utiliza la prueba de tolerancia oral a la glucosa como detección de DM, se debe asegurar una ingesta adecuada de carbohidratos (al menos 150 g/día) durante los 3 días previos a la prueba.

Cuadro 13: Criterios que definen la prediabetes

FPG Fasting Plasma Glucose (Glucosa Plasmática en ayunas) IFG Impaired Fasting Glucose (Alteración de la Glucosa en Ayunas) FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) a 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)
ó
PG Plasma Glucose (Glucosa Plasmática) OGTT Oral Glucose Tolerance Test (Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa) IGT Impaired Glucose Tolerance (Intolerancia a la Glucosa) 2h PG durante 75 g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)
ó
HbA1c 5,7 - 6,4 % (39-47 mmol/mol)
* Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, se extiende por debajo del límite inferior del rango y se vuelve desproporcionadamente mayor en el extremo superior del rango.

Fuente: Criterios que definen la Prediabetes (Diabetes Care Volume 45, Supplement 1, January 2022)

Prueba de tolerancia oral a la glucosa de dos horas: 75 g de glucosa anhidra en agua

HbA1c: use un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado para el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT)

Se plantea la posibilidad de utilizar el test de cribado del ADA “ADA risk test (diabetes.org/ socrisktest)” como guía en pacientes sin PRE-DM o DM. (67)

El test del ADA (ADA diabetes risk test) sería una opción para evaluar el riesgo de padecer PRE-DM o DM2, una opción en prevención secundaria.

Los pacientes con PRE-DM (cualquiera de las tres situaciones) deben ser reevaluados metabólicamente cada año, al tiempo que las mujeres que tuvieron un diagnóstico de DG previo deben practicarlo cada tres años. (115)

El siguiente aspecto trata a continuación de enumerar los criterios de diagnóstico para la DM. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales de la misma muestra o de dos muestras separadas. Si los resultados de la prueba son discordantes, se debe repetir la prueba anormal. Si la HbA1c es discordante, considere la presencia de una hemoglobinopatía. (66)

A pesar de la incorporación de esta HbA1c para el diagnóstico de la DM, los criterios establecidos con glicemia de ayuno y 2 horas poscarga en una PTGO, continúan vigentes y son los más usados.

Los criterios diagnósticos de DM se presentan en la Cuadro N° 14

Cuadro 14: Criterios para el diagnóstico de diabetes

FPG Fasting Plasma Glucose (Glucosa Plasmática en ayunas) IFG Impaired Fasting Glucose (Alteración de la Glucosa en Ayunas) FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) El ayuno se define como la ausencia de aporte calórico durante al menos 8 h.*
ó
PG Plasma Glucose (Glucosa Plasmática) OGTT Oral Glucose Tolerance Test (Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa) IGT Impaired Glucose Tolerance (Intolerancia a la Glucosa) 2h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante OGTT La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
ó
HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP (Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina por sus siglas en ingles National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizado para el ensayo DCCT* (Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes por sus siglas en ingles Diabetes Control and Complications Trial)
ó
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en cualquier momento del día.
* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.

Fuente: Diabetes Care Volume 45, Supplement 1, January 2022)

Así mismo, los criterios (HbA1c $\geq 6,5\%$) y (Glicemia a las 2 horas poscarga 75 g glucosa) deben ser confirmados en un día diferente.

En el caso de los pacientes con hiperglicemia sintomática, una glicemia al azar ≥ 200 mg/dL constituye diagnóstico de DM y no requiere confirmación. Asimismo, en la diabetes de rápida evolución, como es habitualmente la DM1, la DG o la hiperglicemia por corticoides, la HbA1c no alcanza a estar elevada y es el valor de glicemia lo que va definir la presencia de la enfermedad.

Conviene subrayar que la ADA y la OMS concuerdan en los puntos de corte de las cifras de glicemia y HbA1c para establecer el diagnóstico de DM. Además, en individuos asintomáticos el mismo examen alterado, por mayor posibilidad de concordancia, se debe repetir; en los casos sintomáticos con un valor de glicemia en rango que permite calificar como DM, no se requiere confirmación.

En los casos en que sea posible usar la HbA1c como método diagnóstico hay que tomar en cuenta algunas consideraciones:

- Si un paciente presenta resultados de dos pruebas diferentes, y ambos valores están por encima de los umbrales de diagnóstico, el diagnóstico de DM queda confirmado.
- Si se dispone de dos pruebas para un mismo individuo y los resultados son discordantes, se debe repetir el examen cuyo resultado está por encima del punto de corte diagnóstico. En este caso, el diagnóstico se hace en base a la prueba confirmatoria.

Dado que en todas las pruebas existe una variabilidad preanalítica y analítica, es posible que al repetir un examen cuyo resultado fue superior al umbral de diagnóstico, el segundo valor sea inferior. En este caso, la OMS recomienda efectuar una PTGO, mientras que la ADA deja a criterio del médico tratante la prueba diagnóstica a utilizar. El criterio de la OMS parece más recomendable. (3)

Una vez que se diagnostica la DM de acuerdo con los criterios descritos anteriormente, la mejor manera de identificar la DM1 como la causa es midiendo el péptido C sérico y dos o más autoanticuerpos contra las células de los islotes. El péptido C es un producto de descomposición de la proinsulina que se secreta conjuntamente con la insulina y que sirve como marcador de secreción de insulina endógena; Los niveles de péptido C son bajos (para el nivel de glucosa ambiental) o indetectables en personas con DM1. Los autoanticuerpos contra las células de los islotes que son más comúnmente positivos incluyen los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutamina (GAD), la insulina, el antígeno de los islotes 2 (IA-2) y el transportador de zinc 8 (ZnT8). La presencia de estos anticuerpos también puede predecir el eventual desarrollo de DM1 en miembros de la familia de una persona afectada. Aquellos con un solo anticuerpo positivo a menudo no desarrollan DM1, pero la presencia de dos o más anticuerpos positivos en niños confiere un 84% de riesgo de desarrollar DM1 en edad adulta. (66)

Entre otras pruebas diagnósticas para la diabetes se puede mencionar:

- Detección de autoanticuerpos
- Detección del Péptido C

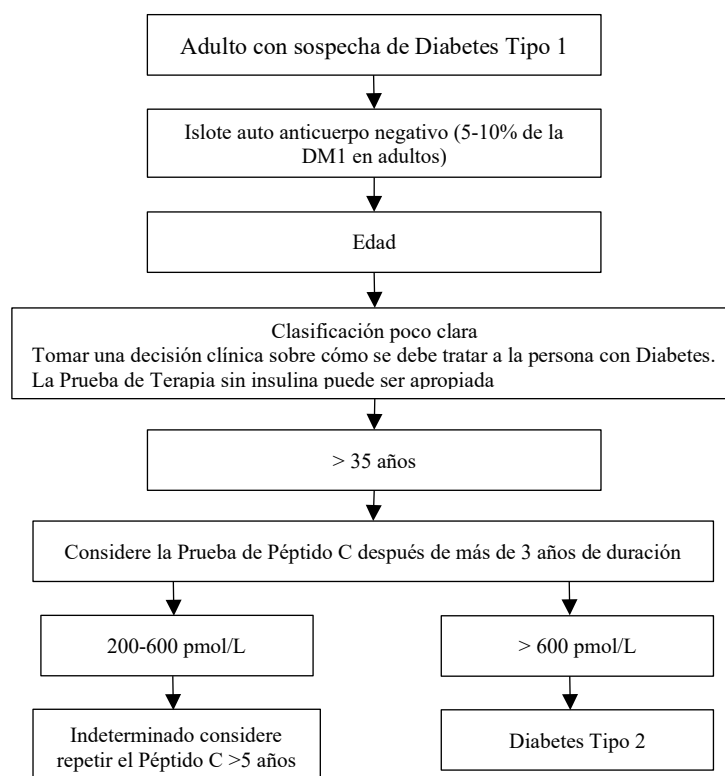
Se debe agregar que ahora está claro a partir de estudios prospectivos que la presencia persistente de dos o más autoanticuerpos de los islotes es un predictor casi seguro de diabetes clínica. La tasa de progresión depende de la edad en la primera detección de

autoanticuerpos, la cantidad de autoanticuerpos, la especificidad de autoanticuerpos y el título de autoanticuerpos. Los niveles de glucosa y HbA1c aumenta mucho antes del inicio clínico de la diabetes, lo que hace factible el diagnóstico mucho antes del inicio de la CAD.

Se pueden identificar distintas etapas de la diabetes y servir como marco para futuras investigaciones y toma de decisiones regulatorias.

Si estoy en ese escenario en donde sospeche que la cosa iba más por DM2 o el paciente tenía más de 35 años después de unos anticuerpos anti islote negativos, pues lo que voy a mirar es considerar si le miro o no el Péptido C después de 3 años digamos del diagnóstico de la Diabetes. Si el Péptido C está suprimido pues es una DM1 si esta > 600 definitivamente es una DM2 y si está en un rango intermedio entre 200 y 600 lo considero como indeterminado y lo voy a considerar repetirlo a los 5 años y esa es la forma con la cual digamos de una forma un poco más objetiva y organizadora procederemos a diferenciar entre lo que es la DM1 y una DM2.

Figura 12: Diagrama de Flujo para la Investigación de Sospecha de DM2 en adultos recién diagnosticados, basado en datos de poblaciones europeas blancas.



"Estándares de atención médica en diabetes" 2022 de la Asociación Estadounidense de

Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés American Diabetes Association)

Se mantienen los mismos test, tanto para el cribado de la DM2 como para el diagnóstico, sea con la HbA1c ($\geq 6,5\%$), la glucemia basal en ayunas (GB) (≥ 126 mg/dL), como con la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (PTGO). (≥ 200 mg/dL), dejando claro (2017) que no existe una prueba superior a otra y que cada una de ellas no detecta la DM en los mismos individuos. Todas ellas deben ser repetidas en dos ocasiones (no en el cribado), salvo cuando existan signos inequívocos de DM2 en cuyo caso una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, es suficiente.

La HbA1c se utilizará si el método está certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado por el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). En esta entrega se clarifica con las evidencias los umbrales diagnósticos del HbA1c. (33) (39)

Como observamos las pruebas de laboratorio, son la piedra angular en el diagnóstico precoz y oportuno de la DM. Es crucial acercar el diagnóstico a la población en general, para poder cercar esta otra epidemia anónima llamada diabetes.

2.1.6 Control glucémico

El control de la glucemia se evalúa en la clínica midiendo el porcentaje de HbA1c, también conocida como HbA1c, que se forma mediante la adición no enzimática de unidades de glucosa a la hemoglobina de los eritrocitos. A diferencia de las concentraciones sanguíneas de glucosa, la HbA1c es una medición del control de la glucemia durante periodos prolongados de tiempo (2-3 meses) y no resulta tan afectada por las variaciones diarias. La ADA recomienda mantener unas concentraciones de HbA1c inferiores al 7% para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. Además, los diabéticos deben mantener unas concentraciones óptimas de colesterol ligado a LDL, HDL y triglicéridos para reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares. Un estilo de vida activo y saludable es una de las principales defensas frente a esta plaga de la vida moderna. (48)

2.1.6.1 Evaluación del control glucémico

El control glucémico se evalúa mediante la medición de HbA1c, el control continuo de la glucosa (CGM) utilizando el tiempo en rango (TIR) y/o el indicador de control de la

glucosa (GMI) y el control de la glucosa en sangre (BGM). HbA1c es la métrica utilizada hasta la fecha en ensayos clínicos que demuestran los beneficios de un mejor control glucémico.

Monitoreo individual de glucosa es una herramienta útil para el autocontrol de la diabetes, que incluye comidas, ejercicio y ajuste de la medicación, especialmente en personas que toman insulina. El MCG desempeña un papel cada vez más importante en el control de la eficacia y la seguridad del tratamiento en muchos pacientes con DM1 y en pacientes seleccionados con DM2. Las personas con una variedad de regímenes de insulina pueden beneficiarse de la CGM con un mejor control de la glucosa, una disminución de la hipoglucemia y una mayor autoeficacia.

La MCG está mejorando rápidamente el manejo de la diabetes.

La subsección HbA1c fue rebautizada como “Evaluación glucémica” esto ha supuesto cambios en las recomendaciones que introducen otras medidas glucémicas aparte de la HbA1c. (33)

- Evaluar el estado glucémico (HbA1c u otra medida glucémica como el tiempo en el rango o el indicador de control de la glucosa) al menos dos veces al año en pacientes que cumplan con los objetivos del tratamiento (y que tengan un control glucémico estable).
- Evaluar el estado glucémico al menos trimestralmente y según sea necesario en pacientes cuya terapia haya cambiado recientemente y/o que no estén alcanzando los objetivos glucémicos.
- Los informes glucémicos de los dispositivos de MCG, como el perfil glucémico ambulatorio (PGA), deben usar un formato estandarizado para todos los dispositivos MCG. y tampoco cambia la recomendación.
- El tiempo en rango glucémico (TER) se asocia con el riesgo de complicaciones microvasculares, es un punto final aceptable para los ensayos clínicos (ECA), y puede utilizarse para la evaluación del control glucémico. Además, el tiempo por debajo del objetivo (inferior a 70 e inferior a 54 mg/dL) y el tiempo por encima del objetivo (superior a 180 mg/dL) son parámetros útiles para la reevaluación del régimen de tratamiento.

HbA1c refleja la glucemia promedio durante aproximadamente 3 meses. El rendimiento

de la prueba es generalmente excelente para los ensayos certificados por el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP).

La prueba es la herramienta principal para evaluar el control glucémico y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes. Por lo tanto, la prueba HbA1c debe realizarse de forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes en la evaluación inicial y como parte de la atención continua.

La medición aproximadamente cada 3 meses determina si se han alcanzado y mantenido los objetivos glucémicos del paciente. Una evaluación de CGM de 14 días de TIR y GMI puede servir como sustituto de HbA1c para uso en el manejo clínico. La frecuencia de las pruebas de HbA1c debe depender de la situación clínica, el régimen de tratamiento y el juicio del médico.

El uso de pruebas de HbA1c en el punto de atención o TIR y GMI derivados de CGM puede brindar una oportunidad para cambios de tratamiento más oportunos durante los encuentros entre pacientes y proveedores.

Las personas con DM2 con una glucemia estable dentro del objetivo pueden obtener buenos resultados con las pruebas de HbA1c u otras evaluaciones de glucosa solo dos veces al año; evaluaciones según sea necesario para la seguridad.

Los parámetros de CGM se pueden rastrear en la clínica o mediante telemedicina para optimizar el control de la diabetes.

Para pacientes propensos a la variabilidad glucémica, especialmente pacientes con DM1 o DM2 con deficiencia severa de insulina, el control glucémico se evalúa mejor mediante la combinación de resultados de BGM/CGM y A1C.

Si bien HbA1C es actualmente la medida principal para guiar el control de la glucosa y un valioso marcador de riesgo para desarrollar complicaciones diabéticas, las métricas TIR de CGM (con tiempo por debajo del rango y tiempo por encima del rango) y GMI brindan información para un plan de control de la diabetes más personalizado. La incorporación de estas métricas a la práctica clínica está en evolución y el acceso remoto a estos datos puede ser fundamental para la telemedicina.

Se está produciendo una rápida optimización y armonización de la terminología y el acceso remoto de la MCG para satisfacer las necesidades del paciente y del proveedor.

Las necesidades y los objetivos específicos del paciente deben dictar la frecuencia y el momento de la MCG y la consideración del uso de la MCG.

Con el advenimiento de la nueva tecnología, CGM ha evolucionado rápidamente tanto en precisión como en asequibilidad. Como tal, muchos pacientes tienen estos datos disponibles para ayudar con el autocontrol y la evaluación del estado glucémico por parte de su proveedor. Se pueden generar informes a partir de CGM que permitirán que el proveedor y la persona con diabetes determinen TIR, calculen GMI y evalúen la hipoglucemia, la hiperglucemia y la variabilidad glucémica.

2.1.6.2 La glucemia en adultos

La diabetes es una condición de salud altamente prevalente en la población que envejece. Más de una cuarta parte de las personas mayores de 65 años tienen diabetes y la mitad de los adultos mayores tienen prediabetes, y se espera que el número de adultos mayores que viven con estas condiciones aumenta rápidamente en las próximas décadas. El control de la diabetes en adultos mayores requiere una evaluación regular de los dominios médicos, psicológicos, funcionales y sociales. Los adultos mayores con diabetes tienen tasas más altas de muerte prematura, discapacidad funcional, pérdida muscular acelerada y enfermedades coexistentes, como hipertensión, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, que aquellos sin diabetes. La detección de complicaciones de la diabetes en adultos mayores debe individualizarse y revisarse periódicamente, ya que los resultados de las pruebas de detección pueden afectar los objetivos y los enfoques terapéuticos. Al mismo tiempo, los adultos mayores con diabetes también corren un mayor riesgo que otros adultos mayores de varios síndromes geriátricos comunes, como polifarmacia, deterioro cognitivo, depresión, incontinencia urinaria, caídas con lesiones, dolor persistente y fragilidad. Estas condiciones pueden afectar las habilidades de autocontrol de la diabetes y la calidad de vida de los adultos mayores si no se abordan.

(33)

Los adultos mayores con diabetes corren un mayor riesgo de deterioro cognitivo e institucionalización. La presentación del deterioro cognitivo varía desde la disfunción ejecutiva sutil hasta la pérdida de memoria y la demencia manifiesta. Las personas con diabetes tienen una mayor incidencia de demencia por cualquier causa, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular que las personas con tolerancia normal a la glucosa. Los

efectos de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el cerebro son áreas de intensa investigación. El control glucémico deficiente se asocia con una disminución de la función cognitiva, y la mayor duración de la diabetes se asocia con el empeoramiento de la función cognitiva. Hay estudios en curso que evalúan si prevenir o retrasar el inicio de la diabetes puede ayudar a mantener la función cognitiva en adultos mayores. Sin embargo, los estudios que examinan los efectos del control intensivo de la glucemia y la presión arterial para lograr objetivos específicos no han demostrado una reducción en la disminución de la función cerebral. (33)

Para pacientes propensos a la variabilidad glucémica, especialmente pacientes con DM1 o DM2 con deficiencia severa de insulina, el control glucémico se evalúa mejor mediante la combinación de resultados de BGM/CGM y HbA1c. (33)

De un tiempo a esta parte se añaden la monitorización continua de glucosa (MCG) y el autocontrol glucémico (ACG). La HbA1c sigue siendo la medida utilizada en los ensayos clínicos (2021).

Los dispositivos de MCG desempeñan un papel importante en la evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento en pacientes DM1 y también en determinados pacientes con DM2, como los que están en regímenes intensivos de insulina (INS) y los que están en regímenes asociados con la hipoglucemia (2021). La MCG está mejorando rápidamente el manejo de la DM.

Los objetivos glucémicos para adultos mayores son ligeramente diferentes en comparación con los de la población adulta general y dependen de factores como la cognición y el estado médico general. Varias organizaciones han publicado recomendaciones sobre objetivos glucémicos para adultos mayores, incluida la ADA.

Cuadro 15: Metas glucémicas para adultos mayores con diabetes

Características del paciente y estado de salud	Meta razonable de HbA1c	Glucosa en ayuno	Glucosa a la hora de acostarse
Saludable (pocas enfermedades crónicas coexistentes, estado cognitivo y funcional intacto)	<7.0%-7.5%	80-130 mg/dL	80-180 mg/dL
Complejo/intermedio (múltiples enfermedades crónicas coexistentes o múltiples impedimentos en las actividades de la vida diaria o deterioro cognitivo leve a moderado)	<8.0%	90-150 mg/dL	100-180 mg/dL
Salud muy compleja/mala (cuidados de larga duración o enfermedades crónicas en fase terminal o deterioro cognitivo de moderado a grave o múltiples dependencias en las actividades de la vida diaria)	Evite depender de HbA1c; evite la hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática	100-180 mg/dL	110-200 mg/dL

Fuente: Modificado de la Asociación Americana de Diabetes.12. Adultos mayores: Estándares de atención médica en diabetes-2021.Diabetes Care.2021; 44(Suppl 1): S168-S179. (33) (66)

2.1.7 Glucosa alterada en ayuno

La glucosa alterada en ayunas (GAA) también se conoce como pre-DM, la cual se genera cuando los niveles de azúcar en sangre son elevados, pero no a un nivel que se puede catalogar como diabetes.

Cuando se detecta glucemia alterada en ayunas, el cuerpo no puede usar la glucosa de la forma que debería. Es importante entender que la glucosa es una forma simple de azúcar que está en los alimentos y en las bebidas azucaradas, la cual se absorbe como parte normal del proceso de digestión. La glucosa es transportada por la sangre y cuando esta llega a los tejidos de las células musculares, es absorbida y convertida en energía. La concentración de glucosa en la sangre es regulada automáticamente por una hormona llamada insulina.

La cantidad de glucosa en sangre cambia durante el día y esta depende de lo que se coma y beba.

Los niveles de glucosa en sangre pueden medirse en un laboratorio con un análisis de muestra de sangre con el que se puede ver si hay alteración en los niveles normales de glucosa en ayunas.

Además, es importante destacar que el análisis de glucosa en sangre se realiza luego de no comer nada durante ocho horas previas para que el resultado sea más fiable sobre los niveles de azúcar en ayunas, pues este no se verá alterado por el consumo de cualquier

tipo de alimento.

De acuerdo a los expertos, la glucemia alterada en ayunas no presenta síntomas, y pueden pasar muchos años sin que esta sea diagnosticada. A pesar de no manifestarse con determinados síntomas, muchas personas a las que se les diagnostica pre-DM tienen sobrepeso. Nueve de cada 10 personas con niveles de glucosa en ayunas elevados tienen hipertensión arterial, niveles de colesterol altos o antecedentes familiares de la enfermedad.

Los especialistas recomiendan tener en cuenta si se presentan síntomas como: tener sed, orina más de lo normal, infecciones recurrentes, visión borrosa o cicatrización lenta, pues estos pueden ser un llamado de atención, ya que se puede tener glucosa alterada en ayunas.

Al tener pre-DM “es más probable que presente DM2, enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular”, pero con algunos cambios en el estilo de vida se “puede retrasar o prevenir” padecer diabetes.

Están en riesgo de padecer pre-DM los que tienen: “sobrepeso u obesidad, tienen 45 años o más, tienen un padre, hermano o hermana con DM, no son físicamente activos y también los que tienen problemas de salud como presión arterial alta y colesterol alto. (116)

La glucosa en ayunas alterada es una forma de pre-DM, muy similar y probablemente concomitante a la intolerancia a la glucosa, en la que el individuo tiene valores elevados de glucosa en sangre sin llegar a los valores de una DM2. Es un estado de prediabetes en la que el individuo presenta un empeoramiento de la RI, así como trastornos en la secreción de insulina que resulta en una producción aumentada de glucosa por las células del hígado. Todos estos defectos conjuntamente conllevan a valores elevados de glucosa en el plasma sanguíneo durante el ayuno. La glucosa en ayunas alterada se define con los niveles de glucosa en sangre >110 mg/dL, pero <126 mg/dL evaluados en ayunas y los niveles de glucosa se elevan, con DM2 cuando (117):

- Las células son RI y el páncreas no puede producir suficiente insulina.
- Las células quedan desprovistas de energía o no tienen la suficiente.
- Aparece el síntoma de fatiga o falta de energía.
- Los niveles de glucosa no disminuyen porque las células no la pueden quemar o absorber.
- Los niveles de glucosa siguen aumentando si no se toman acciones.

Un nivel muy alto de azúcar (hiperglucemia) puede ocasionar un coma diabético y esta es una complicación de la DM que provoca pérdida del conocimiento y es potencialmente fatal. Muchas personas pueden ser prediabéticas y no lo saben, pues este es un estado que antecede a la DM y sirve de alerta para evitar el progreso de la enfermedad.

Un individuo puede saber si tiene este padecimiento con un examen de sangre, en el que se pueden observar los niveles de glucosa cuando se encuentra en ayunas. Se considera pre-DM cuando la glucemia en ayunas se encuentra entre 100 y 125 mg/dL, y DM cuando el valor es superior a 125 mg/dL, mientras que el valor considerado normal de glucosa en ayuno es de hasta 99 mg/dL.

De esta forma, cuando la persona presenta glucemia en ayuno superior a 100 mg/dL es importante que el médico la mantenga vigilada con el objetivo de evaluar si los niveles de azúcar se regulan o si hay desarrollo de diabetes.

La concentración de glucosa en la sangre es regulada por la hormona llamada insulina. Aquí se pueden presentar dos situaciones. La primera, es que el cuerpo tenga RI, una afección en la cual no la puede usar bien, haciendo más difícil que las células obtengan la glucosa de la sangre. Esto hace que los niveles de azúcar puedan aumentar. La segunda opción es que el cuerpo no pueda producir suficiente insulina para mantener los niveles de azúcar en un nivel adecuado. Sea cual sea la razón, los especialistas recomiendan estar atentos, pues la glucemia alterada en ayunas no presenta síntomas, y con frecuencia pueden transcurrir años sin que se diagnostique. Aunque no manifiesten señales, muchas personas a las que se les diagnostica prediabetes tienen sobrepeso. Otras con niveles de glucosa en ayunas elevados tienen hipertensión arterial, niveles de colesterol altos o antecedentes familiares de la enfermedad.

La pre-DM puede incrementar el riesgo de desarrollar DM2. También hay personas que presentan esta enfermedad y no experimentan síntomas. Sin embargo, cuando sí se dan, se manifiestan con sed, orina en cantidades superiores a las normales, infecciones recurrentes, visión borrosa y cicatrización lenta. (118)

2.1.8 Factores de riesgo asociados

Un factor de riesgo es algo que incrementa su probabilidad de desarrollar una enfermedad o tener cierta afección. (119)

Ahora bien, la probabilidad de que se desarrolle DM2 depende de una combinación de

factores de riesgo, como los genes y el estilo de vida. Aunque no se pueden cambiar ciertos factores de riesgo como los antecedentes familiares, la edad, si se pueden cambiar los que tienen que ver con la alimentación, la actividad física y el peso. Estos cambios en el estilo de vida pueden afectar la probabilidad de desarrollar DM2. (120)

La mayoría de los pacientes con DM2 son obesos al momento del diagnóstico o presentan un mayor porcentaje de grasa corporal de distribución abdominal. (121)

No requieren insulina para sobrevivir, pudiendo necesitarla en períodos de estrés y durante la evolución de la enfermedad por falla progresiva de la cel- β . Rara vez ocurre cetoacidosis en forma espontánea, sin embargo, puede presentarse asociada al estrés de otras patologías. Su evolución clásica es habitualmente oligosintomática, lo que con frecuencia lleva a un diagnóstico tardío, con complicaciones crónicas ya establecidas. Asimismo, en muchos casos la DM2 es reconocida por la presencia de una complicación. (3)

Por otra parte, los pacientes que no tienen obesidad ni sobrepeso según los criterios de peso tradicionales pueden tener un mayor porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal.

La CAD rara vez ocurre espontáneamente en la DM2; cuando se ve, generalmente surge en asociación con el estrés de otra enfermedad, como una infección, un infarto de miocardio o con el uso de ciertos medicamentos (p. ej., corticosteroides, antipsicóticos atípicos e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2). La DM2 no diagnosticada durante muchos años porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y, en etapas más tempranas, a menudo no es lo suficientemente grave como para que el paciente note los síntomas clásicos de la DM causados por la hiperglucemia, como deshidratación o pérdida de peso involuntaria. Sin embargo, incluso los pacientes no diagnosticados tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares, y su principal causa de mortalidad es la cardiopatía coronaria.

Los pacientes con DM2 pueden tener niveles de insulina que parecen normales o elevados, pero la falta de normalización de la glucosa en sangre refleja un defecto relativo en la secreción de insulina estimulada por la glucosa.

Por lo tanto, la secreción de insulina es defectuosa en estos pacientes e insuficiente para compensar la RI. La RI puede mejorar con reducción de peso, ejercicio y/o tratamiento

farmacológico de la hiperglucemia, pero rara vez se restablece a la normalidad. Intervenciones recientes con dieta intensiva y ejercicio o cirugía la pérdida de peso ha llevado a la remisión de la DM.

El riesgo de desarrollar DM2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con más frecuencia en mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) previa o síndrome de ovario poliquístico. Es más común en personas con HTA o dislipidemia y en ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericanos, nativos americanos, hispanos/latinos y asiáticos americanos). A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética o antecedentes familiares en primer grado (más que la DM1). Sin embargo, la genética de la DM2 es poco conocida y está bajo intensa investigación en esta era de medicina de precisión. En adultos sin factores de riesgo tradicionales para la DM2 y/o de edad más joven, se debe considerar la prueba de autoanticuerpos contra los islotes (p. ej., autoanticuerpos GAD65) para excluir el diagnóstico de DM1. (33)

Es necesario recalcar que, tanto en la DM1 como DM2, varios factores genéticos y ambientales pueden provocar la pérdida progresiva de la masa y/o función de las células β que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez que ocurre la hiperglucemia, las personas con todas las formas de DM corren el riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir. (33)

Así mismo, la DM previamente denominada DM no insulino dependiente o del adulto se presenta en mayores de 30 a 40 años. Su frecuencia aumenta con la edad, el sedentarismo y la obesidad y, habitualmente, se asocia a HTA y dislipidemia. (121)

Además, los pacientes con DM2 tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, y su principal causa de mortalidad es la cardiopatía coronaria. (122) (123) (124) (125)

Lo dicho hasta aquí supone que, la DM2 constituye un gran problema por el hecho de ser una enfermedad subdiagnosticada debido a su instalación lenta e insidiosa, donde no se conoce el momento del inicio. (126)

Hasta hace dos décadas la DM2 era un desorden metabólico de los adultos, pero en los últimos años se ha presentado cada vez con mayor frecuencia en adolescentes obesos.

En lo que sigue, en el desarrollo de la DM2 se ha establecido que es necesaria la

participación de factores genéticos y ambientales que determinan alteraciones en la secreción de insulina y en la acción de la hormona en los tejidos periféricos. La respuesta secretora a la glucosa intravenosa está reducida, pero se mantiene para otros secretagogos. En términos absolutos, las insulinemias pueden ser similares a las de individuos euglicémicos, pero son proporcionalmente insuficientes frente a la hiperglicemia. La incapacidad de la hormona para ejercer sus acciones metabólicas de acuerdo con su concentración, fenómeno conocido como RI, está presente en la mayoría de las DM2 y habitualmente precede al desarrollo del estado de intolerancia a la glucosa y anormalidad de la glicemia de ayunas. Entre los factores ambientales, el principal es la obesidad (del tipo androide) que a través de la RI favorece la ocurrencia de DM2. (127)

Como se ha dicho, se caracteriza por un complejo mecanismo fisiopatológico, cuyo rasgo principal es el déficit relativo de producción de insulina y una deficiente utilización periférica por los tejidos de glucosa (RI). Se desarrolla a menudo en etapas adultas de la vida, y es muy frecuente la asociación con la obesidad; anteriormente llamada diabetes del adulto, diabetes relacionada con la obesidad, diabetes no insulino dependiente. Varios fármacos y otras causas pueden, sin embargo, causar este tipo de diabetes. La DM2 influye en un 80%-90% de todos los pacientes diabéticos. (128)

Así mismo, la obesidad está presente en el 80% de los pacientes. Los pacientes que no se consideran obesos por los criterios tradicionales pueden presentar un aumento en el porcentaje de grasa distribuida de forma predominantemente en la región abdominal.

Es decir, el riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física. Es más frecuente en mujeres con antecedentes de DG y en individuos con hipertensión o dislipidemia. (129)

Por lo que se refiere a las características de aparición de la pre-DM y DM hay que mencionar:

- Suele aparecer posterior a los 35 años de edad (para todas las personas, la evaluación debe comenzar a los 35 años.) Las características más útiles en la discriminación de la DM1 incluyen una edad más joven en el momento del diagnóstico (<35 años) con un IMC más bajo (<25 kg/m²), pérdida de peso involuntaria, cetoacidosis y glucosa > 360 mg/dl (20 mmol/L) en la presentación.
- Presenta un componente genético.

- Puede ir acompañada de obesidad o no. (en personas asintomáticas deben considerarse en adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en asiáticos americanos) que tienen uno o más factores de riesgo.
- Presenta tasas de glucemia (azúcar en sangre) menores que la DM Insulino Dependiente.
- Si las pruebas son normales, es razonable repetir las pruebas de detección recomendadas en intervalos mínimos de 3 años, antes con síntomas o cambios en el riesgo (es decir, aumento de peso).
- En personas con prediabetes y DM2, identificar y tratar los factores de riesgo de ECV.
- El riesgo basado en prediabetes y/o DM2 debe considerarse después del inicio de la pubertad o después de los 10 años de edad, lo que ocurra antes, en niños y adolescentes con sobrepeso ($IMC \geq$ percentil 85) u obesidad ($IMC \geq$ percentil 95) y que tienen uno o más factores de riesgo de diabetes. (Cuadro N° 16 para la clasificación de la evidencia de los factores de riesgo)
- Las personas con VIH deben someterse a pruebas de detección de diabetes y prediabetes con una prueba de glucosa en ayunas antes de comenzar la terapia antirretroviral, al momento de cambiar la terapia antirretroviral y de 3 a 6 meses después de comenzar o cambiar la terapia antirretroviral. Si los resultados de la prueba de detección inicial son normales, la glucosa en ayunas debe revisarse anualmente.

Cuadro 16: Detección basada en el riesgo de DM2 o prediabetes en niños y adolescentes asintomáticos en un entorno clínico

<p>Se debe considerar la detección en jóvenes * con sobrepeso (≥ 85 th percentil) u obesidad (≥ 95th percentil) y que tienen uno o más factores de riesgo adicionales según la fuerza de su asociación con la diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes maternos de diabetes o diabetes mellitus gestacional GDM (por sus siglas en ingles Gestational Diabetes Mellitus). • Antecedentes Familiares de DM2 en familiar de primer grado o segundo grado. • Raza/Origen étnico (nativo americano, afroamericano, latino, asiático americano, isleño del pacífico). • Signos de RI o condiciones asociadas con la RI (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico o peso al nacer pequeño para la edad gestacional).
<p>* Después del inicio de la pubertad o después de los 10 años de edad, lo que ocurra antes. Si las pruebas son anormales, se recomienda repetir las pruebas en intervalos mínimos de 3 años (o con mayor frecuencia si el IMC aumenta o el perfil de factores de riesgo se deteriora). Existen informes de DM2 antes de los 10 años, y esto se puede considerar con numerosos factores de riesgo. (33)</p>

Fuente. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. Volume 45, Supplement 1, January 2022

En cuanto al papel de la alimentación en esta patología crónica, se sabe que una dieta equilibrada es un aspecto muy importante a tener en cuenta respecto a su prevención. Pero, además, en la persona ya diabética, la dieta es uno de los pilares fundamentales del tratamiento, ya que colabora en la regulación de los niveles de azúcar en la sangre y previene posibles complicaciones a corto (hiperglucemias e hipoglucemias) y a largo plazo, en ocasiones junto con la administración de insulina (tipo 1) y en otras, junto con la toma de ciertos medicamentos llamados antidiabéticos orales (A.O.), aunque estos no son necesarios en todos los casos (tipo 2). Así mismo se recomienda la práctica regular de ejercicio (aumenta el llamado buen colesterol en sangre, mejora la circulación periférica y el aprovechamiento de los azúcares por parte del músculo, permite reducir las dosis de insulina) lo que no sólo es beneficioso para las personas que tienen DM, sino para toda la población en general. (130)

En la DM2 se conocen con exactitud una serie de factores muy bien estudiados y ampliamente aceptados, que influyen en las grandes diferencias de prevalencia en la DM2 en distintas poblaciones. (3)

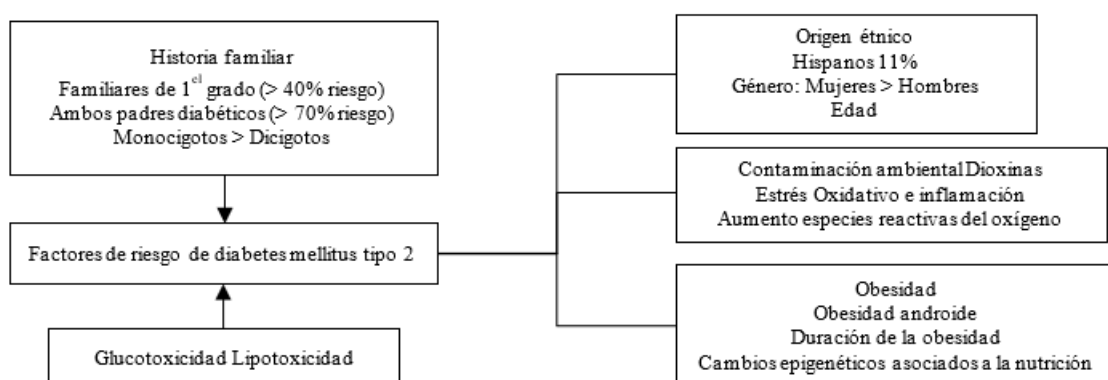
En este sentido, los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes son:

- Hiperglucemia, que es el sello distintivo de la DM; la dislipidemia, la hipertensión

y la adiposidad central son factores de riesgo importantes, independientes pero modificables, cada uno de los cuales contribuye al desarrollo de complicaciones macrovasculares. La edad, el sexo y los antecedentes familiares de ECV prematura son factores de riesgo no modificables. Fumar y otras formas de consumo de tabaco son otro fuerte factor de riesgo para el desarrollo de ECV Aterosclerótica (por sus siglas en inglés Atherosclerotic Cardiovascular Disease ASCVD). Aunque el control glucémico general se correlaciona con el riesgo de complicaciones macrovasculares, la variabilidad glucémica, el grado en que las concentraciones de glucosa en sangre fluctúan durante el día, puede ser un factor de riesgo igualmente importante. (66)

Se incluyen como factores de riesgo, toda situación que favorece el desarrollo de este tipo de diabetes, en general, a través del aumento de la RI. (72)

Figura 13: Factores de riesgo para el desarrollo de DM2



Fuente: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016

A continuación, se da una lista de los factores de riesgo de la DM2:

- Glucosa alterada en ayuno
- Edad
- Sexo
- Obesidad
- Antecedentes familiares
- Sedentarismo (actividad física)
- Hipertensión Arterial
- Tabaquismo
- IMC
- Perímetro de Cintura

2.1.8.1 Edad

A medida que avanzamos en edad aumenta el riesgo de DM2, sin embargo, en los últimos años se ha visto una disminución en la edad de aparición en adultos jóvenes y

adolescentes. (131)

La edad es un factor de riesgo importante para la diabetes. Las pruebas deben comenzar a más tardar a los 35 años para todos los pacientes. Se debe considerar la detección en adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad y uno o más factores de riesgo de diabetes. (33)

En el caso de la DM2, el organismo sí produce insulina, pero no en la cantidad suficiente para aprovechar la glucosa o esta es resistente a ella. El Dr. Georgios Kyriakos, especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Quirón salud Murcia explica que es la más común y la padece un 90% de los enfermos, que son generalmente mayores de 40 años.

De hecho, el aumento en la DM2 se está observando también en niños, directamente relacionado con las cifras de obesidad infantil que se han disparado en los últimos años, habiendo 4 niños de cada 10 con problemas de sobrepeso. (132)

El riesgo de desarrollar DM2 es más alto si es mayor de 45 años: Los niños, adolescentes y los adultos jóvenes pueden tener DM2, pero es más común en personas de mediana edad y mayores. (133)

Los pacientes diagnosticados de DM2 en edades jóvenes, tienen menor probabilidad de conseguir un buen control glucémico durante el primer año, en comparación con los diagnosticados en edades más avanzadas.

A nivel mundial se demuestra un aumento de la DM2 con la edad. Así, en el grupo de 15 a 24 años se reporta una cifra del 0,4%; el 3,8% de 25 a 44 años; El 16,9% tenía entre 45 y 64 años y el 25,8% tenía 65 años o más. Por lo tanto, podemos afirmar que en Chile una de cada cuatro personas mayores de 65 años tiene diabetes, dato que es determinante para el aumento de la incidencia de la enfermedad, ya que (debido al aumento de la esperanza de vida) el número de personas mayores de 65 años de edad está aumentando. (3)

La ADA publica en abril un nuevo estudio relacionando la edad de diagnóstico de la DM2 y el control glucémico. La investigación utiliza el porcentaje de HbA1c como predictor del control glucémico de la enfermedad en el primer año de diagnóstico.

La base de datos incluyó más de 32.137 adultos de entre 21 y 64 años que debutaron en DM2, definida por el hallazgo de un valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ por primera vez. Compararon dos grupos de edades; uno primero de los 21 a los 44 años y el otro de 45 a 64 años.

Del total de individuos seguidos durante 6 años, el 26,4% pertenecían al primer grupo de edad y el 73,6% en el segundo. De entrada, la HbA1c en el momento del diagnóstico ya era más elevada en el grupo de pacientes más jóvenes (8,9% respecto al 8,4%). (59)

Se ha demostrado en todo el mundo el incremento de DM2 en relación a la edad. Así, en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) se informa de cifras de 0,4% en el grupo etario de 15 a 24 años; 3,8% de 25 a 44 años; 16,9% de 45 a 64 años y de 25,8% en el segmento de 65 y más años. Por lo tanto, se puede afirmar que en Chile una de cada cuatro personas mayores de 65 años es diabética, hecho que ha sido un factor determinante en el alza de la prevalencia total, debido a que por el aumento de las expectativas de vida crece el número de personas mayores de 65 años. En el Censo 2012 este grupo etario constituye el 10,3% de la población total. (3)

La tolerancia a la glucosa se deteriora con el envejecimiento, lo que se ha atribuido a la pérdida de masa muscular y aumento del tejido adiposo (sarcopenia), especialmente en individuos sedentarios, lo que conduce a mayor RI en sujetos susceptibles a desarrollar DM2. (3)

2.1.8.2 Sexo

En general, la prevalencia de DM2 es mayor en mujeres que en hombres (131). Existe una ligera tendencia a mayores tasas de DM2 en las mujeres, pero no se ha demostrado un real predominio por sexo. En Chile, según la ENS, la prevalencia fue del 8,4% en hombres y del 10,4 en mujeres, diferencias no significativas.

Ser hombre o mujer también influye en la probabilidad de tener enfermedades del corazón. Los hombres tienen mayor probabilidad de tenerlas. Pero cuando las mujeres llegan a la menopausia, su riesgo de tener enfermedades del corazón aumenta. Sin embargo, incluso entonces, el riesgo de las mujeres no es tan alto como el de los hombres. (134)

La mayoría de los síntomas de la diabetes son los mismos en hombres y mujeres. Estos síntomas comunes incluyen sed constante, micción frecuente, fatiga, mareos y pérdida de peso. Sin embargo, los síntomas observados en los hombres son baja masa muscular y tordo genitales. Además, las mujeres suelen experimentar síntomas como candidiasis genital, infecciones del tracto urinario y síndrome de ovario poliquístico. (135)

Las mujeres con DM pueden tener más dificultades para concebir y tanto la DM1 como la DM2 pueden conllevar riesgo de mortalidad y morbilidad a la madre y al bebé. A esto se suman las complicaciones que acarrea la diabetes gestacional, que afecta a 1 de cada 7 nacimientos, y que pueden incluir problemas de tensión arterial, bebés con peso elevado al nacer y partos difíciles. (136)

Existe una ligera tendencia hacia tasas más altas de DM2 en las mujeres, pero no se ha demostrado un verdadero predominio del sexo. En Chile, según la ENS, la prevalencia de la enfermedad es 8,4% en hombres y 10,4% en mujeres, la diferencia no es significativa. (3)

La DM2, supone el 90% de las DM, aproximadamente es la cuarta causa de mortalidad femenina en Europa, donde la prevalencia total de la DM se acerca al 14%, unos seis millones de personas. El segundo factor transversal es que la obesidad afecta a todas las etapas de la vida de las mujeres, la DM con obesidad es más difícil de tratar. (137)

2.1.8.3 Obesidad

La obesidad está relacionada con mayor riesgo de padecer múltiples problemas de salud, el exceso de grasa (obesidad) y peso corporal se asocian a un aumento de la incidencia de varias de las enfermedades humanas más importantes, como la DM2, la dislipidemia, la ECV, la HTA o el cáncer.

La obesidad se define como un estado de aumento del peso corporal debido a la acumulación de tejido adiposo, que es de una magnitud suficiente como para producir acontecimientos adversos en la salud. (48)

Los casos de obesidad se atribuyen a factores conductuales que modifican los patrones de alimentación y actividad física. Mientras que la obesidad y sobrepeso son los factores más importantes para el desarrollo de DM2. La prevalencia de la obesidad va en aumento progresivo a nivel mundial, especialmente en Latinoamérica. (70).

Cualquier intervención dirigida a reducirla incidirá directamente en una menor frecuencia de la enfermedad. Se ha determinado que la circunferencia abdominal refleja el contenido de grasa visceral (abdominal), por lo que puede ser un mejor indicador que el IMC para el riesgo de aparición de DM2. Es muy importante destacar que es la distribución de la grasa más que el contenido total lo que contribuye al desarrollo de la DM. (131)

Las principales consecuencias clínicas de la obesidad son:

- La obesidad, en particular la obesidad central, es un factor de riesgo conocido de varias enfermedades como la DM2, la ECV y el cáncer. La obesidad central está en el centro de un grupo de alteraciones llamado síndrome metabólico, caracterizado por anomalías en el metabolismo de los glúcidos y lípidos, junto a HTA y signos de un estado sistémico proinflamatorio. Esto parece debido a la respuesta del inflamatoria de los ácidos grasos libres y a concentraciones excesivas de lípidos en células y tejidos. El inflamasoma estimula la secreción del IL-1, que induce RI. Es importante mencionar las siguientes asociaciones:
 - La obesidad se relaciona con RI e hiperinsulinemia, características importantes de la DM2. A su vez, el exceso de insulina puede participar en la retención de sodio, la expansión del volumen sanguíneo, la producción excesiva de noradrenalina y la proliferación del músculo liso, todas ellas características distintivas de la hipertensión. Sea cual sea el mecanismo, el riesgo de desarrollar hipertensión entre las personas previamente normotensas aumenta proporcionalmente con el peso.
 - Las personas obesas tienen normalmente hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL, factores que aumentan el riesgo de presentar arteriopatía coronaria. La asociación entre la obesidad y enfermedad cardiaca no es directa, y la existencia de un vínculo entre ambas guarda una relación mayor con la diabetes y la HTA asociadas que con el peso en sí mismo.
 - La enfermedad de hígado graso no alcohólico se suele asociar a obesidad y a DM2. Puede evolucionar a fibrosis y cirrosis.
 - Los marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva (CRP) y las citocinas proinflamatorias como el TNF, están elevados en personas obesas. Se desconoce la causa de tal inflamación; se han propuesto tanto efectos proinflamatorios directos del exceso de lípidos circulantes como un aumento de la liberación de citocinas desde los adipocitos cargados de lípidos. Sea cual sea la causa, se cree que la inflamación crónica puede contribuir a muchas de las complicaciones de la obesidad, como la RI, las anomalías metabólicas, la trombosis, la ECV y el cáncer. (48)

La relación entre la hiperglucemia y la ECV es compleja y multifactorial. La dislipidemia está altamente relacionada con la aterosclerosis, y la mayoría de los pacientes con diabetes

tienen patrones lipídicos anormales caracterizados por un aumento de los triglicéridos, una disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y partículas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) que son más pequeñas y más densas de lo normal. Las partículas de LDL-C pequeñas y densas pueden penetrar más fácilmente y formar uniones con la pared arterial. Además, las partículas de LDL-C pequeñas y densas son más susceptibles a la oxidación. El LDL-C oxidado es proaterogénico porque desencadena una respuesta inmune, con leucocitos atacan las paredes de los vasos. Esto a su vez conduce a una proliferación de células endoteliales y de músculo liso. Además, las partículas de LDL-C pueden volverse glicosiladas, lo que alarga la vida media y aumenta aún más la disponibilidad de LDL-C. Para promover la aterogénesis. Aunque se cree que el HDL-C protege contra la formación de placa aterosclerótica, la glicación del HDL-C acorta su vida media, lo que lleva a una concentración más baja de lo normal. La hiperglucemia también contribuye a la disfunción endotelial. Un endotelio saludable regula el tono de los vasos sanguíneos, la activación plaquetaria, la trombosis y la inflamación. La DM promueve la dislipidemia y aumenta la oxidación, la glicosilación y la disfunción endotelial, todo lo cual contribuye a la formación de placas ateroscleróticas. (66)

En la obesidad androide el aumento del tejido adiposo visceral produce mayores niveles de AGL, que activan la isoforma beta de la proteinquinasa C (PKC- β) e inhibe la translocación del transportador de glucosa (GLUT-4) a la membrana celular, disminuyendo la entrada de glucosa a los tejidos blanco de la insulina.

La etiología de la obesidad es compleja y no se conoce con detalle, aunque sabemos que participan factores genéticos, ambientales y psicológicos. En pocas palabras, la obesidad es un trastorno del balance energético. Los dos lados de la ecuación de la energía, ingesta y gasto están delicadamente regulados por mecanismos nerviosos y hormonales, de manera que el peso corporal se mantiene dentro de un estrecho margen durante muchos años. Aparentemente, este delicado equilibrio está controlado por un punto de control interno, o “lipostato”, que detecta la cantidad de reservas energéticas (tejido adiposo) y regula, en consecuencia, la ingesta de alimentos y el gasto energético. Se han identificado los “genes de la obesidad”. Como cabría esperar, codifican los componentes moleculares del sistema fisiológico que regula el balance energético. Uno de los participantes principales en la homeostasis energética es el gen LEP, con su producto, la leptina. Este

miembro único de la familia de las citocinas que es secretado por los adipocitos regula ambos lados de la ecuación energética- la ingesta de alimentos y el gasto energético-. El efecto neto de la leptina consiste en una reducción de la ingestión de alimentos y en una mejora del gasto energético. (48)

Los adipocitos producen mayores niveles de varias adipocitoquinas inflamatorias que favorecen la RI. El TNF- α y la interleuquina 6, al fosforilar el IRS-1 en residuos serina/ treonina y no en tirosina, impiden la transmisión de la señal de insulina.

En los DM2 existen niveles elevados de leptina que favorecen la obesidad por una mayor ingesta de alimentos. Además, las concentraciones de adiponectina están disminuidas, especialmente en los pacientes coronarios, y se relacionan inversamente con la RI. (3)

Las mujeres diabéticas que presentan un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) tienen un IMC mayor que los hombres, reflejando que la adiposidad e insulinoresistencia alcanzan mayor intensidad entre ellas. (3)

Para medir la acumulación de grasa se han diseñado algunos métodos de alta tecnología, pero, para fines prácticos, se utiliza habitualmente el índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como peso en kg/ (talla en metros)² o kg/m².

El IMC se correlaciona estrechamente con la grasa corporal. Los IMC situados en el intervalo entre 18,5 y 25 kg/m² se consideran normales, mientras que los que se encuentran entre 25 y 30 kg/m² identifican el sobrepeso, y los mayores de 30 kg/m², a las personas obesas. En general, se acepta que un IMC mayor de 30 kg/m² confiere un riesgo para la salud. (48)

Así mismo, el ADA 2022, refiere que la altura y el peso deben medirse y usarse para calcular el IMC anualmente o con mayor frecuencia cuando corresponda. El IMC, calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m²), se calcula automáticamente en la mayoría de los registros médicos electrónicos.

Utilizar el IMC para documentar el estado del peso (sobrepeso: IMC 25-29,9 kg/m²; obesidad clase I: IMC 30-34,9 kg/m²; obesidad clase II: IMC 35-39,9 kg/m²; obesidad clase III: IMC \geq 40 kg /m²), pero tener en cuenta que puede ocurrir una clasificación errónea, particularmente en individuos muy musculosos o frágiles. En algunos grupos, en particular las poblaciones asiáticas y asiáticoamericanas, los puntos de corte del IMC para definir el

sobrepeso y la obesidad son más bajos que en otras poblaciones debido a las diferencias en la composición corporal y el riesgo cardiometabólico. Las consideraciones clínicas, como la presencia de insuficiencia cardíaca comórbida o cambios de peso inexplicables, pueden justificar mediciones y evaluaciones de peso más frecuentes. En general, un IMC ≥ 25 Kg/m² es un factor de riesgo para la diabetes. Sin embargo, los datos sugieren que el punto de corte del IMC debería ser más bajo para la población estadounidense de origen asiático. Los puntos de corte del IMC caen consistentemente entre 23 y 24 kg/m² (sensibilidad del 80%) para casi todos los subgrupos de estadounidenses de origen asiático (con niveles ligeramente más bajos para los estadounidenses de origen japonés). Esto hace que un punto de corte redondeado de 23 kg/m² sea práctico. Se puede presentar un argumento para empujar el punto de corte del IMC por debajo de 23 kg/m² a favor de una mayor sensibilidad; sin embargo, esto conduciría a una especificidad inaceptablemente baja (13,1%).

Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) también sugieren que se debe usar un IMC de ≥ 23 kg/m² para definir un mayor riesgo en los estadounidenses de origen asiático. El hallazgo de que entre un tercio y la mitad de la DM en los estadounidenses de origen asiático no se diagnostica sugiere que las pruebas no se realizan en umbrales de IMC más bajos. (33)

Hay tres datos antropométricos fundamentales que son importantes para valorar el grado de obesidad: peso, talla y perímetro abdominal. El IMC, que se calcula a partir del peso (kg)/talla (m)², se utiliza para clasificar el estado ponderal y el riesgo de enfermedades. (70)

Cuadro 17: Clasificación del estado ponderal y el riesgo de enfermedad

Clasificación	Índice de masa corporal (kg/m ²)	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad
Peso bajo	< 18,5	-	-
Peso normal (sano)	18,5 – 24,9	-	-
Sobrepeso	25,0 – 29,9	-	Aumentada
Obesidad	30,0 – 34,9	I	Alto
Obesidad	35,0 – 39,9	II	Muy alto
Obesidad extrema	≥ 40	II	Extremadamente alto

Fuente: Con autorización de National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. US. Department of Health and Human Service, Public Health Service, 1998

Hay que mencionar además que los efectos adversos de la obesidad están relacionados no solo con el peso corporal total sino también con la distribución de la grasa almacenada. La obesidad central, o visceral, en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y las vísceras circundantes), se asocia a un riesgo muy superior de varias enfermedades que el exceso de grasa siguiendo una distribución difusa en el tejido subcutáneo. (48)

El exceso de grasa abdominal, que se valora con la medición del perímetro abdominal o el cociente cintura/ cadera, tiene una relación independiente con mayor riesgo de DM y de ECV. Este perímetro puede indicar en forma indirecta la cantidad de tejido adiposo en vísceras y debe realizarse en el plano horizontal por encima de la cresta ilíaca. (70)

2.1.8.4 Antecedentes familiares

La DM2 es una entidad compleja, multifactorial, en que hay interacción entre susceptibilidad genética y factores medioambientales. Existen claras evidencias de que la susceptibilidad para desarrollar diabetes está determinada genéticamente. A pesar de ello, los genes demostrados hasta ahora contribuyen poco a la predicción de DM. Los estudios más recientes en nativos americanos muestran la asociación de ciertos genes con un alto índice de masa corporal y bajo gasto energético. (3)

Si el paciente tiene padres, tíos o algún pariente con DM2, enfermedades del corazón o derrames y si sus padres o hermanos tienen enfermedades del corazón o DM, su riesgo aumenta. (134)

Es importante conocer la historia familiar de diabetes, en especial en parientes de primer grado debido a la base genética de la DM2, así como los antecedentes de obesidad, lo cual es importante para indicar cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física del paciente.

Los antecedentes familiares de HTA, dislipidemia, cardiopatía coronaria, y antecedentes de muerte temprana por infarto al miocardio, historia de accidente cerebrovascular (AVC), por los mayores riesgos que todos estos involucran en el futuro del paciente.

2.1.8.5 Sedentarismo (Actividad Física)

Es bien conocido que la inactividad física es un factor predictor independiente de DM2, tanto en hombres como en mujeres, por lo que sujetos habitualmente activos tienen una menor prevalencia de diabetes. Es recomendable estimular en la población general el realizar caminatas de, al menos, 30 minutos 3 a 5 veces a la semana. (131)

En otras palabras, la actividad física moderada implica el 30% de menor riesgo de presentar DM2 en relación a grupos sedentarios. Una revisión sistemática de 10 estudios prospectivos con más de 300.000 participantes, objetivó un riesgo relativo de 0,70 en los sujetos que hacían actividad física moderada, en comparación con personas sedentarias. Se considera actividad física caminar 2,5 horas por semana. (3)

En lo que sigue el ejercicio sólo tiene eficacia moderada para la pérdida de peso, la combinación de cambios en la dieta y ejercicio son el método conductual más eficaz para el tratamiento de la obesidad. La función más importante del ejercicio es la pérdida de peso. (70)

Actividad física: La actividad aeróbica regular (ej. caminar 30-45 minutos a paso rápido por lo menos 3 veces a la semana) disminuye la presión arterial (PA) y el riesgo cardiovascular (RCV) global. Se debe desaconsejar el ejercicio isométrico (pesas) debido a que puede provocar una elevación importante de la PA. Todo ejercicio debe iniciarse en forma gradual (tanto en tiempo como en intensidad). En pacientes con problemas cardíacos es prudente una evaluación médica detenida y una eventual prueba de esfuerzo antes de iniciar un programa de ejercicios. (138)

Así mismo en el capítulo diabetes en adultos mayores del libro Secretos de la diabetes refiere que, los adultos mayores con diabetes deberían hacer ejercicio; el ejercicio que incluye entrenamiento aeróbico y de resistencia se recomienda para adultos mayores y puede preservar la masa muscular y prevenir la fragilidad mientras mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el riesgo cardiovascular. Las rutinas de ejercicio deben individualizarse según las capacidades y la salud general del paciente. (66)

Se debe agregar que, el sedentarismo es nocivo para la salud y la actividad física programada trae beneficios indiscutibles. Los efectos preventivos del ejercicio en DM2 han sido claramente demostrados en Finlandia y los EE.UU.

El control metabólico y el estado cardiovascular mejoran con la actividad física. No obstante, debe ser utilizado con prudencia y realizarse una cuidadosa evaluación cardiovascular, así como de las complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de las extremidades inferiores.

Es necesario ajustar la alimentación y la insulino terapia para prevenir la hipoglicemia. En individuos que usan fármacos hipoglicemiantes, es aconsejable el autocontrol seriado antes, durante y después del ejercicio. Es aconsejable asegurar una hidratación adecuada y evitar ejercicios que expongan a lesiones. Las precauciones deben ser extremas en presencia de ECV y en el adulto sedentario o de edad avanzada, los que deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario.

La actividad física moderada significó que el riesgo de desarrollar DM2 era un 30% menor que en el grupo sedentario. Una revisión sistemática de 10 estudios prospectivos con más de 300.000 participantes encontró un riesgo relativo de 0,70 en sujetos que realizaban actividad física moderada, en comparación con individuos sedentarios. Caminar 2,5 horas por semana se considera actividad física. Se recomienda una práctica de al menos 150 minutos semanales con el 50%-70% del volumen de oxígeno (VO₂) máximo, debiendo llegar en forma paulatina al tiempo e intensidad sugeridos. (3)

Baja de peso: En pacientes con un IMC superior a 27, se debe indicar bajar de peso. Una reducción incluso de sólo 5 kg puede reducir la PA en pacientes con sobrepeso. Para lograr la baja de peso se debe complementar un régimen bajo en calorías con actividad física regular. Se deben evitar restricciones dietéticas extremas, las que pueden producir un descenso excesivo y son habitualmente seguidas de una sobrealimentación de rebote. (138)

abría que decir también que la pérdida de peso puede ser deseable en adultos mayores con diabetes que tienen sobrepeso u obesidad. Sin embargo, algunos adultos mayores experimentan pérdida de peso involuntaria y desnutrición como resultado de las dificultades para tragar y la falta de apetito debido a los cambios relacionados con la edad. En pacientes con ingesta oral limitada y falta de apetito, los agentes que promueven la pérdida de peso y la saciedad, como los agonistas del receptor del péptido similar al

péptido 1 (GLP-1), por lo general, deben evitarse. (66)

2.1.8.6 Hipertensión arterial (HTA)

La HTA es un grave problema de salud en países desarrollados. Aunque en ocasiones se presenta de una forma aguda y agresiva, normalmente la HTA es una dolencia asintomática durante muchos años. Este insidioso cuadro se llamó HTA esencial, porque se creía que el aumento gradual de la presión arterial en relación con el envejecimiento era “esencial” para mantener la perfusión normal de los órganos terminales, como el encéfalo. Sin embargo, este incremento no es esencial ni benigno; además de aumentar el riesgo de ACV y de enfermedad coronaria aterosclerótica, la HTA puede provocar hipertrofia e insuficiencia cardíacas (cardiopatía hipertensiva), disección aórtica, demencia multiinfarto e insuficiencia renal. Aunque se comprenden bien las vías moleculares de la regulación de la presión arterial, aún se desconocen los mecanismos que provocan HTA en la inmensa mayoría de las personas afectadas. La teoría aceptada es que la “hipertensión esencial” propiamente dicha es consecuencia de la interrelación de varios polimorfismos genéticos (que, por separado, no tendrían consecuencias) y factores ambientales, que, juntos, propician un aumento de la volemia y/o de la resistencia periférica.

Igual que sucede con la talla o el peso, la presión arterial es una variable continua; además, las consecuencias negativas aumentan de forma continua al hacerlo la presión arterial y no es posible definir un umbral rígido para considerar un valor de presión arterial totalmente seguro. Sin embargo, las presiones diastólicas mantenidas por encima de 90 mmHg o las presiones sistólicas mantenidas > 140 mmHg se asocian de forma fiable a un aumento del riesgo de aterosclerosis, por lo que esos valores se utilizan como puntos de corte para el diagnóstico de la HTA en la práctica clínica.

Siguiendo estos criterios, más del 25% de las personas de la población general son hipertensas. No obstante, como se ha comentado, dichos valores son arbitrarios en cierto modo y podrían explicarse los umbrales más bajos en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares (p.ej., diabetes).

La prevalencia de los efectos patológicos de la presión arterial alta aumenta con la edad y también es mayor en afroamericanos. Sin el tratamiento adecuado, el 50% de los pacientes hipertensos fallecerán por cardiopatía isquémica (CI) o insuficiencia cardíaca

congestiva (ICC), y otro tercio sucumbirá por un ACV. La reducción de la presión arterial disminuye drásticamente la incidencia y las secuelas clínicas (incluida la muerte) de todas las enfermedades relacionadas con la HTA.

En general, esta HTA maligna es grave (es decir, se asocia a presiones sistólicas superiores a 200 mmHg o presiones diastólicas por encima de 120 mmHg) y se relaciona frecuentemente con insuficiencia renal y hemorragias retinianas, con o sin edema de papila. Puede aparecer de nuevo, aunque normalmente se superpone a una HTA benigna preexistente. (48)

Los niveles altos de azúcar en la sangre, junto con la HTA, pueden acelerar el daño a los vasos sanguíneos de los riñones y llevar a una disminución de la función renal. Si no se trata, los riñones perderán su función con el tiempo hasta el punto en que se haga necesaria la diálisis o el trasplante de riñón.

En la DM, la prevalencia de la HTA es 1,5 a 3 veces más frecuente que en la población general. La HTA contribuye al desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas de la DM. Hay evidencia epidemiológica extensa que indica que los diabéticos con HTA tienen un mayor riesgo de sufrir ECV, enfermedad renal crónica (ERC) y retinopatía diabética (RD). (139)

La HTA esencial se considera como una enfermedad con patrón hereditario que es la que se hereda por factores genéticos. (140)

La hipertensión es otro factor de riesgo mayor para el desarrollo de la aterosclerosis. Por sí sola, la HTA puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) en un 60% y también es la causa principal de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con lo que también puede contribuir a la aparición de isquemia miocárdica. (48)

Tanto los pacientes prehipertensos como los hipertensos presentan un mayor riesgo de desarrollar DM2, atribuido a una mayor posibilidad de tener RI (141).

En pacientes con DM2, la HTA puede estar presente en el momento del diagnóstico o incluso antes de desarrollarse y a menudo se asocia a la obesidad.

Las últimas directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión recomiendan como objetivo de tensión arterial en los diabéticos unas cifras entre 130-139/80-85 mm Hg. (142)

Los factores que inciden en la aparición de la HTA son diferentes en ambos tipos de DM. En la DM2 la HTA puede estar presente ya desde el diagnóstico de la diabetes, incluso

cuando el paciente tiene una función renal todavía normal y sin microalbuminuria.

En la génesis de la HTA en la DM2 pueden existir múltiples mecanismos, tales como: RI e hiperinsulinismo, obesidad, compromiso de la función renal, aterosclerosis de grandes vasos, disfunción endotelial, remodelamiento y rigidez vascular e hiperuricemia, entre otros. Es el principal factor de riesgo de progresión a la RI y junto con la DM conforman las dos causas más comunes de enfermedad renal.

En las personas con DM2, la HTA se instala antes de que se establezca la enfermedad renal; hay estudios que informan que el 58% de los sujetos recién diagnosticados ya la presentan. (3)

La HTA con una presión arterial sostenida de $\geq 140/90$ mmHg contribuye al desarrollo de ECV aterosclerótica por sus siglas en inglés atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) y complicaciones microvasculares. Numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que la terapia antihipertensiva reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, en particular el riesgo de ACV, retinopatía, ERC, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas. (66)

La ADA recomienda un objetivo de presión arterial similar de $< 130/80$ mmHg en pacientes con ASCVD (enfermedad cardiovascular aterosclerótica) o con riesgo de ASCVD a 10 años de $\geq 15\%$. Sin embargo, en pacientes de bajo riesgo que no cumplen con estos criterios, la ADA recomienda un objetivo de presión arterial de $< 140/90$ mmHg, independientemente de la edad para la hipotensión ortostática. (66)

2.1.8.7 Tabaquismo

Fumar tabaco aumenta el riesgo no solo de enfermedad pulmonar y cáncer, sino también de complicaciones macrovasculares y microvasculares. (66)

Es necesario recalcar que el tabaquismo lleva a la DM2 de la siguiente manera:

- La insulina ayuda a que el azúcar en la sangre entre a las células, pero la nicotina cambia las células haciendo que no respondan a la insulina, y esto aumenta los niveles de azúcar en la sangre.
- Las sustancias químicas que hay en los cigarrillos dañan las células del cuerpo y causan inflamación. Esto también hace que las células dejen de responder a la insulina.

- Las personas que fuman tienen un mayor riesgo de tener grasa abdominal, lo cual aumenta el riesgo de presentar DM2, aunque no tengan sobrepeso.

La combinación de DM y además fumar causa complicaciones de salud graves, como enfermedad cardíaca, insuficiencia renal, retinopatía (puede causar ceguera) y neuropatía periférica (daño a los nervios de los brazos y las piernas que causan adormecimiento, dolor, debilidad, mala coordinación y que puede llevar a la amputación (quitar la parte mediante una operación) de las piernas, los pies y los dedos del pie. (143)

Hay que mencionar, además que el consumo de nicotina puede producir reducción del peso corporal por estimulación directa del receptor de melanocortina (MC4-R), que resulta en disminución de la ingesta alimentaria. Además, disminuye los niveles de leptina y estimula el sistema nervioso simpático y la lipólisis. La disminución en la tasa de tabaquismo es paralela al aumento en la tasa de obesidad. Por otro lado, la nicotina puede disminuir la sensibilidad a la insulina actuando sobre el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1). Se ha visto que la insulinosensibilidad mejora con el cese de tabaco, lo que ocurre junto con normalización de la fosforilación del IRS-1; sin embargo, durante la cesación de tabaco se produce una disminución en el gasto metabólico sin un incremento simultáneo en la actividad física, por lo que es muy probable un balance positivo de energía que lleva a ganancia de peso. (144)

Además, el daño provocado por el tabaco y la diabetes es generalizado y resulta dañino para el cuerpo. Ambos afectan al corazón (produciendo daños en el corazón o arterias), al cerebro y a todos los órganos ya que lesionan los vasos sanguíneos. (145)

También, tener niveles altos de azúcar en la sangre puede, con el tiempo, dañar los vasos sanguíneos y los nervios que están adentro y alrededor del corazón. Fumar cigarrillos también puede dañar los vasos sanguíneos al aumentar la cantidad de placa (la sustancia grasa y cerosa que se acumula en las paredes de las arterias). (143)

Todavía cabe señalar que la nicotina, se une a receptores cerebrales y es responsable de los efectos agudos del tabaquismo mediante la liberación de catecolaminas, como aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, e incremento de la contractilidad y del gasto cardíacos.

Los mecanismos responsables de algunas enfermedades producidas por el tabaco son los siguientes:

- La aterosclerosis y su complicación principal, el IAM, está claramente relacionada con el tabaquismo. Los mecanismos causales probablemente se relacionen con varios cambios, como una mayor agregación plaquetaria, un descenso del aporte de oxígeno miocárdico (por una neumopatía significativa, junto con la hipoxia relacionada con el contenido de CO del humo del tabaco), acompañado de una mayor demanda de oxígeno y un umbral disminuido para la fibrilación ventricular. Casi un tercio de todos los ataques de corazón se asocia a tabaquismo. Fumar tiene un efecto multiplicador cuando se combina con HTA e hipercolesterolemia. (48)

Así mismo una persona con diabetes y fuma, multiplica el daño a sus órganos. También tiene un riesgo mayor de aterosclerosis a nivel cerebral, cardíaco y de extremidades que las personas sin diabetes. Si además se agrega el daño del tabaco, la posibilidad de sufrir un infarto cardíaco o cerebral, así como una amputación es mucho mayor.

Dicho de otra manera, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente de la patología CV, de muerte prematura y de otras enfermedades con alta letalidad como broncopulmonares y cánceres de diversas localizaciones, algunas de las cuales se asocian a hiperinsulinismo y diabetes. El tabaquismo es sinérgico con la HTA, dislipidemia, ITG y DM en la producción de episodios CV.

Los DM fumadores tienen dos veces más ECV que los no tabáquicos. El riesgo relativo de IAM es mayor en las mujeres que en los hombres que fuman, y es peor en presencia de hipertrigliceridemia e HTA.

El mecanismo patogénico del tabaco en el proceso aterogénico es complejo y no aclarado. No solo interviene en la aterosclerosis y su extensión, aunque sin correlación directa con la misma, sino que, en el IAM, en la angina, en las arritmias y en la muerte súbita. El daño que provoca se relaciona directamente con el número de cigarrillos fumados y con el tiempo de exposición.

El tabaco actúa a diferentes niveles del proceso aterogénico y trombogénico: disminuye el colesterol HDL, aumenta los triglicéridos y la viscosidad sanguínea, favorece la agregación plaquetaria y de glóbulos rojos, y eleva el fibrinógeno y el PAI-1 con disminución del poder fibrinolítico. Además, produce disfunción del endotelio facilitando el vasoespasmo por menor producción de óxido nítrico.

Un estudio realizado en DM2 recién diagnosticados demostró, al año de seguimiento, que la cesación de fumar se acompañó de mejoría de los parámetros metabólicos y reducción de la presión arterial y de la microalbuminuria.

Un problema asociado a la detención del hábito tabáquico es el alza de peso que en algunos casos puede ser importante, complicación que debe evaluarse, al igual que los cambios del ánimo en pacientes que frecuentemente se encuentran deprimidos. El enfoque debe ser multidisciplinario, sin embargo, el riesgo del cigarrillo hace urgente eliminar esta adicción.

Se debe insistir en los daños de todo tipo que provoca el fumar, así como en los beneficios ampliamente demostrados en los sujetos que abandonan el hábito tabáquico. Se ha demostrado que DM2 recién diagnosticados presentaron mejoría metabólica, disminución de la PA y de la microalbuminuria.

Varios trabajos demuestran un rol del cigarrillo en el desarrollo del estrés oxidativo, así como también la dislipidemia, la acumulación de productos de glicación avanzada y/o la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Todas estas alteraciones favorecen la ER. (3)

Etnicidad y variaciones geográficas. Existe una marcada variación geográfica de la presencia de diabetes, con prevalencias más bajas en zonas rurales de países en desarrollo, intermedia en países desarrollados y alta en ciertos grupos étnicos, especialmente en aquellos que han adoptado costumbres occidentales. La población con la más alta tasa de DM2 en el mundo la constituyen los indios Pima de Arizona, quienes ya la mostraban en la década de 1970. Entre los años 1970 y 1980 hubo el 65% de incremento en la prevalencia, siendo esta mayor en los grupos jóvenes. Interesante ha sido comparar la situación entre indios Pima viviendo en Arizona (prevalencia de DM2 38%), los que a su vez tienen altas cifras de obesidad (75% en las mujeres y 64% en los hombres), versus indios Pima asentados en las montañas de Sierra Madre en México (prevalencia de DM2 del 6,9%, con el 20% de obesidad en mujeres y el 7% en los hombres). Ambos grupos tienen una genética similar por estudios de polimorfismo, pero en los sujetos no diabéticos de las comunidades que viven en Arizona se ha demostrado insulinoresistencia. Esto refuerza el hecho del impacto que el medio ambiente tiene sobre esta enfermedad y que sería una condición posible de prevenir. Pareciera que la incidencia de DM2 en indios

Pima en los EE.UU. ha tendido a estabilizarse en los últimos años, pero aún persiste un riesgo significativo en los jóvenes.

En Chile, las investigaciones de prevalencia de DM2 en población de origen mapuche mostraron una de las tasas más bajas del mundo, el 1% en el año 1985 (17). Esta investigación repetida 15 años después mostró una cifra del 4,1%, lo que representa un incremento del 300%. Este hecho se ha relacionado con los cambios de estilo de vida de esta población, que se ha hecho más sedentaria con gran aumento de la obesidad (18). También se ha demostrado baja frecuencia en DM2 en la población aimara del norte de Chile, con alta actividad física, y menor obesidad, aunque también se observa su progresión con cifras de prevalencia de DM2 del 1,5% (19).

2.1.8.8 Migraciones

La mayoría de los estudios demuestran que las poblaciones que migran adquieren la prevalencia de DM2 semejante a su nuevo lugar de vida. En Chile tenemos dos estudios que ejemplifican este hecho. La población aimara del altiplano nortino viviendo en sus condiciones ancestrales muestra una prevalencia de DM2 del 1,5%; en tanto, en la población que migró a las ciudades llega al 6,9%. De igual forma, si se compara la población mapuche viviendo en sus reducciones con un estilo de vida menos occidentalizado, tenía una prevalencia de DM2 del 4,1%, mientras que, paralelamente, en el grupo mapuche que había emigrado a Santiago (buscando trabajo y mejores condiciones de vida) llegaba al 8,2%. (3)

2.1.8.9 Factores genéticos

La DM2 es una entidad compleja, multifactorial, en que hay interacción entre susceptibilidad genética y factores medioambientales. Existen claras evidencias de que la susceptibilidad para desarrollar diabetes está determinada genéticamente. A pesar de ello, los genes demostrados hasta ahora contribuyen poco a la predicción de diabetes. Los estudios más recientes en nativos americanos muestran la asociación de ciertos genes con un alto índice de masa corporal y bajo gasto energético. (3)

2.1.8.10 Nivel Socioeconómico

Existen evidencias que relacionan la prevalencia de DM2 con el nivel socioeconómico. En Chile en la ENS 2010 se objetivan tasas de DM2 de 20,5% en personas de nivel socioeconómico bajo, el 7,1% en nivel medio y el 6,2 % en el grupo de más alto nivel (3)

2.1.8.11 Estado nutricional

La obesidad y el sobrepeso son los predictores individuales más importantes para el desarrollo de DM2, con un mayor riesgo en aquellos que presentan obesidad antes de los 40 años (22). Las estimaciones de tasas de obesidad mundial del año 2005 predecían un aumento desde el 33% en dicho año, hasta el 58% en el año 2030. En Chile, la ENS del año 2010 detectó obesidad en el 25% de la población, con diferencias por sexo del 30,7% en mujeres y del 19,2% en hombres. El segmento con sobrepeso alcanzaba al 39,4%. Así, el 64,5% de los adultos chilenos tiene un índice de masa corporal por encima de 25 kg m² (15). Si no se logran implementar medidas efectivas para quebrar esa curva de crecimiento de la obesidad, la DM2 seguirá aumentando en forma sustantiva (3).

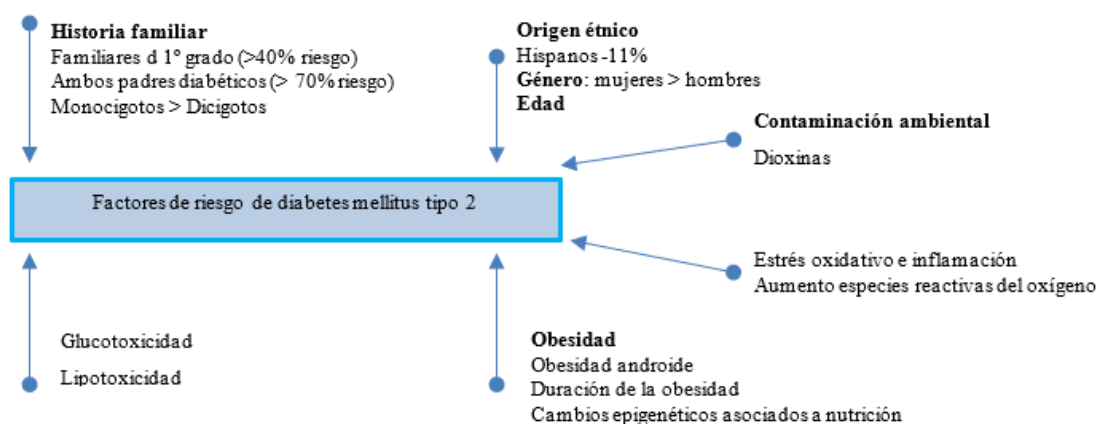
Además de lo señalado existe un grupo de DM2 que presentan un estado nutricional normal. A ellos se les ha denominado obesos metabólicos y se caracterizan por presentar resistencia insulínica y mayor porcentaje de grasa corporal y visceral, en ausencia de obesidad o sobrepeso. Esto explicaría el mayor riesgo de DM2 en las poblaciones asiáticas, a pesar de ostentar menores índices de masa corporal en comparación con poblaciones europeas (23). La presencia de hígado graso no alcohólico se ha mostrado como predictor independiente de un mayor riesgo de DM2 (3).

2.1.8.12 Dieta

El alto consumo de calorías y componentes de la dieta como carbohidratos refinados y grasas, se ha relacionado con el desarrollo de DM2. Algunas evidencias muestran que ciertos alimentos podrían influir en el desarrollo de DM2 en personas con alto riesgo genético. Por ejemplo, una dieta con elevado consumo de carnes rojas y carnes procesadas, mostró un mayor riesgo de desarrollar DM2 en hombres que tenían riesgo genético, comparado con hombres sin esta condición (3).

Figura 14: Factores de riesgo para el desarrollo de DM2

Figura N° 1



Fuente: García, M, Durruty, P. Diabetes mellitus, 2015

2.1.9 Pirámide de la alimentación saludable

Una alimentación equilibrada es aquella que mantiene a una persona en un estado óptimo de salud y le permite realizar con normalidad sus actividades cotidianas. Para ello, debe aportar la cantidad necesaria de energía para que el organismo funcione correctamente y se pueda seguir la rutina diaria sin problemas. No obstante, las necesidades calóricas varían de una persona a otra, en función de distintos aspectos como la edad o la actividad física. Además, la dieta diaria debe suministrar todos los nutrientes energéticos (hidratos de carbono, proteínas y grasas) y no energéticos (vitaminas, minerales, agua) en una proporción adecuada. Las recomendaciones de los especialistas sobre el modo en que deben incluirse los alimentos en una dieta equilibrada se representan en la pirámide de la alimentación, donde se explican las raciones diarias de cada grupo de alimentos que deben ingerirse. (146)

A continuación, se analiza a qué hace referencia cada franja de la pirámide de la alimentación saludable.

Figura 15: Pirámide de la alimentación saludable



Fuente: <https://www.esneca.com/wp-content/uploads/piramide-alimenticia-in.jpg>

- **Hidratos de carbono.** La segunda franja (naranja) de la pirámide alimenticia incluye todos los alimentos que aportan hidratos de carbono. En ella se incluyen por ejemplo el pan, los cereales, el arroz, la pasta y las patatas, que aportan la energía necesaria para enfocar el día. Siempre que se puede, eso sí, elegir hidratos integrales, pues se consideran hidratos complejos y aportan más fibra alimentaria. Además, se debe ajustar la cantidad de hidratos a la actividad física que se realice para conseguir el balance energético. (147)
- **Frutas y verduras.** Seguro que todos recordamos la recomendación de los expertos, debemos consumir 5 piezas de frutas o verduras cada día. Por eso aparecen en el segundo peldaño de la pirámide de la alimentación saludable. Las frutas y verduras aportan una gran cantidad de vitaminas y minerales y son clave para tener una alimentación saludable.
- **Lácteos y otras proteínas.** En la tercera franja y tras las verduras y las frutas, la pirámide alimenticia muestra una franja con lácteos y otras proteínas. Según los expertos, el consumo ideal de los alimentos que se incluyen en este peldaño es de una a tres raciones al día y de manera alterna o aleatoria. Así, en esta franja se encuentra los lácteos, una fuente de calcio indispensable para el cuerpo que, sin embargo, hay que limitar debido a su alto aporte de grasas saturadas asociadas al aumento del colesterol.
- En la misma franja que los lácteos están otros alimentos que aportan proteínas de

origen no lácteo. Se incluyen en ella los huevos, los frutos secos, la carne blanca (pavo o pollo) y el pescado. Alimentos como el salmón, la caballa, las sardinas o la trucha (pescados azules todos ellos) deben consumirse una vez o dos por semana y, a ser posible, sustituyendo carnes.

- **Carnes rojas y embutidos.** Casi en la cima de la pirámide alimenticia están las carnes rojas, los quesos curados y las carnes encurtidas o los embutidos. Su puesto en la pirámide se debe a su alto contenido en grasa saturada, por lo que ocupa un puesto de consumo ocasional.
- **Alimentos ricos en grasas y azúcares.** En la cumbre de la pirámide alimenticia se encuentran los alimentos que más se debe restringir. En esta cima se incluyen los dulces, caramelos, bollos y galletas altas y azúcares o grasas y que deben limitarse al máximo. Aunque sea quizás el reto más difícil, se pueden sustituir por alternativas saludables que aporten nutrientes más saludables. (147)

2.2 Hipótesis

Existe asociación de la cuantificación de hemoglobina glicosilada con algún de los factores de riesgo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 que acuden al Hospital Obrero No 6 Dr. Jaime Mendoza CNS.

2.3 Marco Contextual

2.3.1 Marco contextual de Bolivia

Bolivia se declara un estado Plurinacional a partir de la nueva constitución del estado. Se autodenomina plurinacional porque tiene más de 36 pueblos indígenas. Se divide en nueve departamentos: Chuquisaca. Tiene 10.027.254 habitantes según el Censo Nacional de Población y Vivienda de 2012, de los cuales 50.07% es femenino y 49.93% es masculino con una dinámica que tiende a la urbanización, como los demás países de la región. (148)

2.3.2 Municipio de Sucre

Sucre, es la capital del Estado Plurinacional de Bolivia y del departamento de Chuquisaca. El 86% de los habitantes de este Municipio están concentrados en la ciudad de Sucre. El 14% restante constituye una población rural dispersa de origen quechua. (149)

En la ciudad de Sucre, existen varios centros de salud, desde de primer nivel hasta

hospitales de tercer nivel, que prestan sus servicios a la población.

2.3.3 Caja Nacional de Salud

La Caja Nacional de Salud, anteriormente, Caja Nacional de Seguridad Social, es una institución descentralizada, sin fines de lucro, con autonomía de gestión y patrimonio independiente, se ocupa de la cobertura de los seguros de enfermedad, maternidad y riesgos profesionales a corto plazo. En la actualidad, a partir del 29 de noviembre de 1996, fecha de vigencia de la Ley de Pensiones, se denomina Caja Nacional de Salud.

Está encargada de la gestión, aplicación y ejecución de los seguros de enfermedad, maternidad y riesgos profesionales a corto plazo. Tiene su sede en La Paz y se desconcentra geográficamente en administraciones regionales y agencias distritales. Su misión consiste en velar por la salud integral de la población asegurada, empleando todos los recursos a su alcance, para coadyuvar al desarrollo social y económico de la población en los campos y su competencia. (150)

2.3.4 Hospital “Dr. Jaime Mendoza” Hospital Obrero N° 6

La Caja Nacional de Salud, Regional Chuquisaca, empieza a prestar sus servicios creando el Policlínico “25 de Mayo” con los servicios de consulta externa: posteriormente en el año 1970 se inauguró el Hospital “Jaime Mendoza”, actualmente Hospital Obrero N° 6 y cuenta con los servicios de Nefrología, Medicina Interna, Cirugía, Ginecología, Obstetricia, Pediatría, Neonatología, Traumatología y Emergencias, además de quirófanos.

En la actualidad, la CNS Regional Chuquisaca cuenta con un Hospital de tercer nivel “Dr. Jaime Mendoza”, un Policlínico, una distrital en Camargo y dos servicios de primer nivel en Monteagudo y Padilla, Centro de Especialidades.

Según datos del registro de estadística de del Hospital Jaime Mendoza en la gestión 2019 se registraron a nivel hospital 15980 pacientes de los cuales son: 477 transferencias, con 3282 pacientes en medicina interna, 854 cardiopulmonar, 1841 cirugía general, 787 ginecología, 1149 obstetricia, 227 terapia intensiva, 749 pediatría, 1152 neonatología, 4798 hemodiálisis, 664 traumatología.

2.3.5 Laboratorio Clínico del Hospital “Dr. Jaime Mendoza”

El servicio de Laboratorio cuenta con personal especializado y calificado, desempeñándose bajo las normas de Control de Calidad establecidas por el Instituto

Nacional de Referencia de laboratorios de Salud “Dr. Néstor Morales Villazón” INLASA.

En la actualidad el Servicio de Laboratorio realiza las pruebas necesarias para el diagnóstico, seguimiento y prevención a los asegurados y pacientes con DM2.

Para efectos de este estudio la recolección de datos y los exámenes laboratoriales se realizaron en el laboratorio clínico del Hospital Dr. Jaime Mendoza.

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque, tipo y diseño de investigación

3.1.1 Enfoque de la investigación

La presente investigación es cuantitativa, permite que los datos recogidos de pacientes ambulatorios como hospitalizados con diagnóstico de DM2, sean cuantificados, analizados y presentados a través de métodos estadísticos, de la concentración de glucosa y la cuantificación de la HbA1c y asociarlo a los factores de riesgo.

3.1.2 Tipo y diseño de investigación

El tipo de estudio seleccionado fue: observacional, descriptivo y analítico de corte transversal.

- **Observacional:** Porque durante la investigación se cumplió un papel pasivo en el desarrollo del evento, no se participó en la manipulación de las variables de exposición, se limitó a utilizar la información de un evento ya desarrollado.
- **Descriptivo:** Porque se describe una o más características de la población con DM2 que acudieron al laboratorio del Hospital “Dr. Jaime Mendoza”.
- **Corte Transversal:** La presente investigación se realizó haciendo un corte transversal en el tiempo, de Agosto 2017 a Marzo de 2018
- **Analítico.** Porque se estableció la causalidad entre la cuantificación de HbA1c y los factores de riesgo en los pacientes con DM2 que acudieron al laboratorio del Hospital “Dr. Jaime Mendoza”.

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población

El universo seleccionado para este estudio corresponde a pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico de DM2, que acuden al Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” de la Caja Nacional de Salud del Municipio de Sucre, en el período comprendido entre Agosto 2017 a Marzo de 2018, que es de 600 pacientes.

3.2.2 Muestra

No se realizó el cálculo muestral, porque se tomó como referencia a un muestreo no probabilístico censal, es decir, que toda la población de pacientes ambulatorios y

hospitalizados con diagnóstico de DM2 que acudieron al Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza”, en el período comprendido entre Agosto 2017 a Marzo de 2018, fueron tomados en cuenta en la muestra y esta fue de 600.

3.3 Variables

3.3.1 Identificación de variables

Las variables del estudio fueron identificadas de acuerdo a los objetivos específicos planteados al inicio de la investigación:

- **Variable dependiente**
 - a. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- **Variables independientes**
 - a. Glicemia
 - b. Factores de riesgo
 - No modificables
 - Edad
 - Sexo
 - Antecedentes familiares
 - Modificables
 - Consumo de verduras y frutas
 - Actividad física
 - Tabaquismo
 - Índice de masa corporal
 - Hipertensión arterial
 - Perímetro de cintura.

3.3.2 Diagrama de variable

Cuadro 18: Operacionalización de las variables

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Categorías	Instrumentación
Determinar los niveles de glucosa y HbA1c en pacientes con DM2.	Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	Es el valor de la fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida.	Cuantificación de la hemoglobina glicosilada, por el método cromatográfica-espectrofotométrica de intercambio iónico en microcolumna	- Buen control (HbA1c < 6,5%) - Mal control (HbA1c ≥ 6,5%)	Registro de resultados de laboratorio
	Glucosa	Hiperglucemia es un aumento excesivo de la cantidad de azúcar que se tiene en la sangre.	Cuantificación de Glucosa según los valores medidos (mg/dl) en sangre que presenta el paciente diabético	- ≥ a 126 mg/dl - < a 126 mg/dl	Registro de resultados de laboratorio
Analizar los factores de riesgo y la hemoglobina glicosilada de los pacientes en estudio.	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad del paciente en el momento de la aplicación del cuestionario.	- < 35 - 35 – 44 - 45 – 54 - 55 – 64 - > 64	Cuestionario
	Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Sexo declarado al momento de la aplicación del cuestionario:	- Femenino - Masculino	Cuestionario
	Antecedentes familiares	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	Cualidad del paciente diabético de poseer un familiar con diabetes.	- Si - No	Cuestionario
	Consumo de verduras y frutas	Verduras y frutas que se incorporan en la alimentación de una persona en periodo determinado	La calidad de la proporción o de la cantidad de verduras y frutas en las que incluye en su dieta.	- Adecuado - Inadecuado	Cuestionario
	Actividad física	Conjunto de movimientos del cuerpo obteniendo como resultado un gasto de energía mayor a la tasa de metabolismo basal.	Actividad física durante al menos 30 minutos todos los días, o por lo menos 3 horas a la semana	- Si - No	Cuestionario
	Tabaquismo	Es una enfermedad crónica, adictiva y recidivante -tiende a reaparecer-	Persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno	- Fumador - No fumador	Cuestionario
	IMC, índice de masa corporal	Es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo, que califica el estado nutricional de este.	Según valores de IMC=peso kg/talla (m ²) que presenta el paciente al momento de la aplicación del cuestionario.	- Normal <25 kg/m ² - Sobrepeso 25 – 30 kg/m ² - Obesidad >30 kg/m ²	Cuestionario
	Hipertensión arterial	La hipertensión arterial es una afección en la que la presión de la sangre hacia las paredes de la arteria es demasiado alta.	Pacientes con cifras de 140/190 mm/Hg en el momento de la aplicación del cuestionario medida con estetoscopio y baumanómetro.	- Normotensión (óptima): <120/80 mmHg - Prehipertensión (normal): 120/80 a 129/84 mmHg - Prehipertensión (normal-alta): 130/85 a 139/89 mmHg - Hipertensión ligera: 140/90 a 159/99 mmHg - Hipertensión	Cuestionario

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Categorías	Instrumentación
				moderada: 160/100 a 179/109 mmHg - Hipertensión severa: > 180/110 mmHg	
	Perímetro de cintura	Índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal de una persona	Según la concentración de grasa abdominal que presenta el paciente diabético en el momento de la aplicación del cuestionario.	- Bajo: Hombres <94 cm Mujeres <80 cm - Normal Hombres 94 – 102 cm Mujeres 80 – 88 cm - Alto: Hombres >102 cm Mujeres >88 cm	Cuestionario

Fuente: Elaboración propia

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

a. Criterios de inclusión

- ✓ Personas con una orden de diagnóstico de DM2.
- ✓ Personas con DM2 que acuden para su control.
- ✓ Personas mayores de 18 años.
- ✓ Personas de ambos sexos.

b. Criterios de exclusión

- ✓ Personas no aseguradas a la Caja Nacional de Salud.
- ✓ Personas con Diabetes Gestacional.
- ✓ Personas prediabéticas
- ✓ Personas con DM1
- ✓ Personas menores a 18 años
- ✓ Personas con presencia de anemia

3.5 Procedimientos para la recolección de la información

3.5.1 Fuente de recolección de la información

Las fuentes de información a las que se recurrieron fueron de dos tipos:

1. **Fuente primaria.** Este tipo de fuente, estuvo representada por pacientes hombres

y mujeres, que acuden a su control rutinario con solicitud de exámenes de laboratorio clínico, previamente diagnosticados con DM2, a los que se les tomó la muestra de sangre con el objeto de cuantificar la glicemia y HbA1c, posteriormente se realizó un cuestionario mediante entrevista directa al paciente.

2. **Fuente secundaria.** Se utilizaron Historias Clínicas de los pacientes en estudio, donde se revisaron minuciosamente todos los antecedentes clínicos que presentaban los pacientes con el fin de identificar y corroborar las variables en estudio.

3.5.2 Instrumentos

Los instrumentos que se utilizaron y facilitaron la recolección de la información en la investigación fueron los siguientes:

- **Cuestionario:** El cuestionario es una herramienta de investigación que consiste en una serie de preguntas y respuestas que sirvieron para el análisis de la información. Se elaboraron una serie de preguntas en base a las variables de la investigación, con opciones cerradas dicotómicas y politómicas. Dicho instrumento presenta tres partes:
 - Presentación: en la que se mencionó el objetivo de la investigación.
 - Instrucciones para todo el cuestionario.
 - Grupo de preguntas que consta preguntas estandarizadas con respuestas opcionales cerradas dicotómicas y politómicas, cuyas respuestas dieron como resultado informaciones detalladas. La encuesta se aplicó a través de un formulario por persona, es decir, que cada paciente respondió en un formulario las preguntas planteadas. (Ver Anexo N° 2)
- **Hoja de registro:** La elaboración de la hoja de registro permite registrar los resultados de las diferentes pruebas laboratoriales que se realizaron, de la valoración de la glicemia y HbA1c a todas las personas que conformaron la investigación.

El flujograma de procedimiento de trabajo se encuentra en el anexo N° 6, el cual permitió guiara la presente investigación.

3.6 Procedimiento laboratorial

La investigación se llevó a cabo en pacientes ambulatorios como hospitalizados con diagnóstico de DM2 que acudieron al Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” dependientes de la Caja Nacional de Salud tanto de consulta externa como hospitalizados.

3.6.1 Fase preanalítica

- **Consentimiento informado**

A los pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico de DM2 se les explicaron los objetivos y procedimientos del estudio, y se otorgó su consentimiento informado a cada miembro del estudio. También se concedió permiso para realizar investigaciones al Director del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza”, y para acceder a las Historias Clínicas de los asegurados.

- **Cuestionario**

Se inició el estudio con el llenado del cuestionario que fue elaborado con preguntas comprensibles y sencillas para facilitar la respuesta del paciente. Ver en Anexo N° 2

- **Prueba Piloto**

- Se sometió a prueba diferentes aspectos de la ejecución de la investigación
- Se administró el instrumento a personas con características de la muestra objeto del estudio
- Se dejó en el instrumento un espacio para comentarios
- Se realizó antes de aplicar el instrumento en el estudio
- Fin: evaluar aspectos técnicos, mejorar y corregir todas las deficiencias que se encuentren
- Número: Se aplicó a 20 o 30 personas lo más homogéneas y parecidas posible a los individuos de la muestra (mismo nivel educativo, la misma patología, etc.)

- **Toma de muestra**

Previa a la toma de muestra a cada uno de los pacientes se les recomendó lo siguiente:

- Deberá estar en ayuno de 12 horas, es decir dejar de ingerir alimento por lo general por el día y presentarse para la toma de muestra.
- Evitar el estrés antes y durante la toma de muestra.
- El paciente deberá estar en la sala de toma de muestra en el horario establecido, es decir, de horas 07:00 a 8:00 a.m.
- Para obtener una muestra de sangre que cumpla con los estándares de control de calidad, se les ha explicado a los pacientes el procedimiento a seguir.
- A todos los pacientes, se les tomó muestra de sangre en dos tubos, cumpliendo

con todas las normas de bioseguridad, asepsia y antisepsia.

Estos tubos estuvieron constituidos de la siguiente manera:

- Tubo 1: Con anticoagulante (EDTA) para la determinación de HbA1c.
- Tubo 2: Sin anticoagulante para la determinación de glucosa en suero.

Procedimiento para la obtención de muestras de sangre venosa:

- Se registraron los datos del paciente que estaban en la orden del examen de laboratorio, en la etiqueta del tubo de muestra, de igual manera se registró el nombre del paciente, número de registro y fecha.
- Se colocó al paciente en posición adecuada para proceder a la obtención de la muestra.
- Se informó al paciente de las características del procedimiento en lenguaje apropiado para su nivel educativo.
- Se localizó una vena adecuada para la punción.
- Se solicitó al paciente que cierre la mano para realizar las palpaciones para seguir el trayecto de las venas con el dedo índice.
- En caso de no poder encontrar venas superficiales, se realizaron masajes en el antebrazo, se aplicaron golpes suaves con los dedos índice y medio un par de veces.
- En pacientes con tratamiento endovenoso, hematomas, se usaron el brazo opuesto.
- Se preparó el sitio de punción, realizando una limpieza con algodón humedecido en alcohol al 70%, con movimientos circulares desde dentro hacia la periferia.
- Se esperaron unos segundos hasta que la piel esté bien seca (se evitó introducir alcohol en la aguja para no producir hemólisis).
- Se revisó que no debe haber filtración de aire entre la aguja y la jeringa.
- Se aplicó la ligadura para favorecer el llenado venoso, a unos 7-10 cm más arriba del sitio de punción. Se evitó que el torniquete se quede más de 1 minuto para evitar hemoconcentración.
- Se sujetó el brazo del paciente, usando el pulgar para estirar la piel.
- Se introdujo la aguja con una inclinación de 45 a 60° respecto a la vena con el bisel hacia arriba, se canalizó la vena, y se aspiró la cantidad necesaria de sangre a un flujo continuo sin ejercer aspiración excesiva, para evitar hemólisis.
- Se indicó al paciente que puede abrir la mano y se retiró el torniquete antes de

retirar la aguja.

- Se aplicó algodón seco sobre la venopunción y se retiró la aguja aplicando una suave presión sobre el algodón. Se dejó el algodón seco y se colocó tela adhesiva. Se instruyó al paciente para que mantenga la presión por un par de minutos para evitar que siga sangrando de la zona de punción.
- Se separó la aguja de la jeringa y posteriormente se procedió a colocar la muestra de sangre venosa en dos tubos:
 - Tubo 1: Que contenía anticoagulante EDTA, se agregó 3 ml de sangre, el cual se invirtió suavemente 5-10 veces.
 - Tubo 2: Sin anticoagulante: se colocó 6 ml de sangre extraída.
- Se eliminó el material punzante según normas de eliminación de desechos biológicos y residuos sólidos, en un envase especialmente designado para esta función.

3.6.2 Fase analítica

3.6.2.1 *Procesamiento de las muestras clínicas*

Una vez obtenidas las muestras de sangre de los pacientes se procedió a la determinación de las siguientes pruebas laboratoriales:

- En la investigación se cuantificó la glucosa en sangre para confirmar y medir los niveles de glucosa de los pacientes diagnosticados con DM2 y para controlar la diabetes.
- Se realizó el examen de sangre como control para los pacientes con DM2 con la prueba de HbA1c que mide el nivel promedio de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos tres meses.

Cuadro 19: Pruebas de Laboratorio

Tipo de diabetes	Pruebas de tamizaje
Diabetes Mellitus Tipo 2	Glicemia: Confirmar y medir los niveles de azúcar en la sangre de los pacientes DM2 y para controlar la diabetes.
	HbA1c: Medir el nivel promedio de azúcar en la sangre durante los últimos 3 meses, como control para los pacientes DM2.

3.6.2.2 *Determinación de glicemia*

La determinación se realizó con Wiener Lab. Existen muchas marcas comerciales de

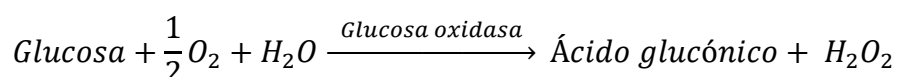
reactivos cada una de ellas tiene su forma de envasado.

Esta prueba mide el nivel de glucosa del momento en que se toma la muestra. Es como si tomáramos una foto de nuestra azúcar de ese momento. Si se realiza en ayunas, es decir, al menos 8 horas después de la última comida.

- **Fundamento**

El método es enzimático colorimétrico, se utiliza una enzima que va desarrollar un color que ocurre: La glucosa que está presente en el suero del paciente reacciona con el reactivo glucosa oxidasa y esto se va transformar en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. Este mismo reactivo también contiene peroxidasa, y esta peroxidasa actúa sobre el peróxido de hidrógeno que se produjo en la reacción anterior y lo va transformar en una tintura que se llama Quinonaimina y esta Quinonaimina va desarrollar un color que va estar de acuerdo con la concentración de glucosa del paciente.

La determinación de glucosa se efectúa mediante el siguiente esquema de reacción:



Muestra

- Suero o plasma venoso.

Reactivos de la línea Wiener Lab

- Standard: Solución de glucosa 1 g/l.
- GOD/POD: Solución de glucosa oxidasa (1000 U/ml) y peroxidasa (120 U/ml).
- Reactivo 4-AF: Solución de 4-aminofenazona 25 mmol/l en Buffer Tris 0,92 mol/l.
- Reactivo fenol: Solución de fenol 55 mmol/l.
- Agua destilada.

Materiales:

- Material volumétrico adecuado.
- Frasco de vidrio color caramelo.
- Tubos de fotocolorímetro o cubetas espectrofotométricas de caras paralelas.

- Tubos de ensayo de 13 X100 mm.
- 1 micropipetas de 1.0 ml.
- 1 micropipeta de 10 uL.
- Puntas para micropipeta.
- Gradilla.
- Reloj o timer
- Papel absorbente (acostumbro limpiar el exceso de suero con un papel absorbente)

Equipo:

- Espectrofotómetro, fotocolorímetro o analizador para lecturas de 490-550 nm.
- Centrífuga.
- Baño de agua a 37 °C (Tenemos que contar en nuestro laboratorio con el baño de agua que nos proporcione temperatura de 37° C para mantener la incubación durante el tiempo de reacción).

Procedimiento:

- Los tubos deben a utilizar deben estar completamente limpios.
- Se empleo pipeta de 1000 ul para dispensar reactivo de trabajo de glucosa (que contiene mezcla de sustancias que necesitamos para realizar la prueba)
- Una pipeta de 10 ul para dispensar la solución estándar y el suero de los pacientes.
- Se utilizó una puntilla (tip) para cada disolución, se introdujo hasta el fondo, se vació el tubo y se lavó la puntilla para asegurarse que caiga el estándar y el suero con la muestra del paciente completamente y luego se agitó, para posteriormente llevar los tubos al baño de agua.
- Se atemperó el reactivo a temperatura ambiente.
- Marcar los tubos correspondientes.

Cuadro 20: Volúmenes para pipetear en tubos de ensayo

	Blanco	Estándar	Muestra	Muestra Control
Blanco	-	-	-	-
Estándar	-	10 ul	-	-
Muestra	-	-	10 ul	-
Muestra Control	-	-	-	10 ul
Reactivo	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

- Luego se procedió a agitar y mezclar para homogenizarla
- Se lo incubó durante 10 min en baño de agua a 37 °C (temperatura de reacción)
- Se leyó la absorbancia (A) del Patrón y de la muestra en espectrofotómetro a 505 nm o en fotocolorímetro con filtro verde (490 – 530 nm), llevando el aparato a cero con el blanco. El color es estable durante al menos 1 hora. (Pasado ese tiempo de haber realizado la reacción ya no es confiable la lectura que se determinó en el espectrofotómetro, por eso es importante sacarles de la incubación e inmediatamente llevarlos al espectrofotómetro). (Ver anexo N° 6)

Cálculo de los resultados:

Para el cálculo de la glicemia se utilizó la siguiente fórmula:

$$Glu = \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del estándar}} * 100 \frac{mg}{dl}$$

Valores de Referencia:

- Suero o Plasma: 70-110 mg/dl. (valores de referencia propios de laboratorio, valores que el día de hoy ya no están vigentes)

Control de calidad

Contexto normativo para características claves de desempeño:

La exactitud, o inexactitud (también conocida como “veracidad”), está vinculada a la evaluación del desempeño y determina si el método da las respuestas correctas. La exactitud se determina mediante al menos uno de los siguientes procedimientos:

- a. Analizando materiales con valores asignados o conocidos.
- b. Comparando los resultados de las muestras de los pacientes con un método que se utiliza desde hace tiempo y que se sabe que es exacto.
- c. Verificando los resultados de los datos de las encuestas inter-laboratorios (voluntarias o reglamentarias).
- d. Compartiendo las muestras con otro laboratorio. (Ver Anexo N° 7)

La precisión, o “imprecisión”, es la evaluación de la reproducibilidad del método. Para determinar la precisión, se calcula la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) a partir de 10, pero preferiblemente 20, resultados de control de calidad diarios. Dado que la precisión varía con la concentración, se evaluó el desempeño al menos en un nivel normal y anormal.

La sensibilidad analítica es la concentración más baja medible/detectable, también conocida como límite de detección. Para determinarla, se analizaron controles o muestras de pacientes (analizadas previamente con un método de larga duración que se sabe que es preciso).

La especificidad analítica se refiere a la ausencia de interferencias. En el caso de los métodos aprobados por la FDA, el laboratorio puede basarse en las declaraciones del fabricante para obtener estos datos. Se incluyen las declaraciones del “etiquetado” (prospectos) que acompañan a los reactivos del método en el archivo de verificación.

Para empezar, se revisó la bibliografía, incluido el prospecto del fabricante y el etiquetado del producto para detectar interferencias conocidas. Como mínimo, se realizaron pruebas con hemoglobina, bilirrubina y lípidos en varias concentraciones para determinar la posible interferencia.

Control de calidad interno

Los tipos de control interno aplicados fueron los de primera y segunda opinión

- Controles de primera opinión: Es matriz bovino o porcino. Las producen los fabricantes de los mismos sistemas analíticos. Son los controles comerciales. El control es menos sensible a los cambios en el desempeño analítico.
- Controles de segunda opinión: son los pools de sueros (muestras de pacientes de días anteriores) que se elaboran en el mismo laboratorio, son muy trabajosos. Su tiempo de conservación es más corto.

Respecto a su presentación:

- Controles sólidos (liofilizados), viales de capacidad de 5 ml. En polvo, se reconstituyen con agua, formando una solución. Una vez reconstituidos son estables 48 horas refrigerados, es recomendable congelarlos para luego usarlos una sola vez.
- Controles líquidos una vez abiertos, su periodo de estabilidad estando refrigerados puede ser de 14 a 30 días; son más caros y contienen aditivos o conservantes que pueden inducir a error por efecto matriz, producen interferencias analíticas.

Respecto a su metrología:

- Controles ensayados: Son controles en cuyos insertos (hojas de ensayo) se especifican la media y el rango esperado de concentración de diversos analitos.
- Controles no ensayados: Se producen en el mismo laboratorio, conocidos como pools de sueros o muestras de pacientes de las concentraciones de algunos analitos de días anteriores, han sido previamente medidos por un analizador que se supone tienen precisión y veracidad adecuadas, por lo menos, y suelen intercambiarse entre laboratorios.

Respecto a la cantidad de analitos que contienen:

- Controles simples contienen un solo analito.
- Multicontrols contienen diversos analitos, pudiendo contener hasta 100 analitos diferentes. Casi todos los controles son multicontrols.

Para la Glicemia se utilizó pool de sueros y standatrol (control normal y control patológico) Valores altos > 126 mg/dl

Se trabajó con dos niveles de un material de control de calidad: Standatrol S-E 2 niveles, con concentraciones conocidas de glicemia, con cada determinación. Así mismo, se trabajó con pool de sueros, para verificar la funcionalidad del procedimiento de medida.

Aplicaciones: Standatrol S-E 2 niveles es adaptada a distintos usos:

- Estudios de precisión intralaboratorial en los que se requiera un espécimen de control estable y reproducible en el tiempo, puede emplearse en el control diario de reproducibilidad y en la preparación de “cartas de control” según los métodos corrientes:

- Control de exactitud en los laboratorios de los usuarios, se posee valores asignados para parámetros bioquímicos que puede ser determinados con los mismos.
- Como muestra desconocida en encuestas interlaboratoriales de precisión y/o exactitud, en base a su constancia de dosis y a su gran estabilidad.

Procedimiento control de calidad

Se aplico el Standatrol S-E 2 niveles contiene los componentes habitualmente determinados en los laboratorios de análisis clínicos.

Debe tenerse en cuenta que los valores asignados a los distintos componentes del suero control han sido obtenidos por métodos y reactivos, razón por la cual los resultados obtenidos sólo serán comparables a los listados, en la medida que se empleen los métodos y reactivos correspondientes.

Debe tenerse en cuenta que los valores asignados a los distintos componentes del suero control han sido obtenidos por métodos y reactivos, razón por la cual los resultados obtenidos sólo serán comparables a los listados, en la medida que se empleen los métodos y reactivos correspondientes.

Reactivos:

- Standatrol S-E nivel 1 (normal): Suero homogeneizado y liofilizado en viales para 5 ml con concentraciones normales o en los niveles de decisión médica, de metabolitos y enzimas.
- Standatrol S-E nivel 2 (patológico): Suero homogeneizado y liofilizado en viales para 5 ml con concentraciones patológicas o en los niveles de decisión médica, de metabolitos y enzimas.
- Agua bidestilada o desionizada.

Preparación o reconstitución de los sueros control:

- Se abrió el vial, retirando lentamente el tapón de goma para evitar pérdidas del material liofilizado.
- Se agregó 5,00 ml de agua bidestilada o desionizada exactamente medida (con bureta o pipeta de doble aforo).

- Se tapó y mezcló por inversión suave, evitando la formación de espuma. No agitar.
- Se dejó disolver unos 20 minutos a temperatura ambiente, mezclando por inversión de tanto en tanto.
- Inmediatamente antes de usar, mezcló por inversión.

3.6.2.3 Determinación de HbA1c

Esta prueba mide el historial de niveles de azúcar de los últimos 3 meses. Indica que tan controlada o descontrolada esta la diabetes, en el caso de tener esta enfermedad. Es como si tomáramos un video del azúcar de los últimos 90 días. Es un análisis de sangre común para diagnosticar la DM1 y DM2. Si el paciente tiene diabetes, la prueba se utiliza para controlar los niveles de glucosa en la sangre. Cuanto más elevado sea el nivel de HbA1c, menor será el control de la glucosa en la sangre y habrá un mayor riesgo de complicaciones de la diabetes.

- **Método**

Cromatográfica-espectrofotométrica Intercambio Iónico en Microcolumna.

- **Fundamento**

Después de preparar un hemolizado, donde se elimina la fracción lábil, las hemoglobinas son retenidas por una resina de intercambio catiónico. La hemoglobina A1c (HbA1c) se eluye de forma específica, previa eliminación por lavado de la hemoglobina A1a+b (HbA1a+b), y se cuantifica por lectura fotométrica a 415 nm. La estimación de la concentración relativa de HbA1c se realiza frente a la concentración de hemoglobina total, determinada también por lectura fotométrica a 415 nm.

Muestra:

- Sangre total recogida mediante procedimientos estándar. Sangre entera con EDTA.
- La Hemoglobina A1c es estable 7 días a 2-8 °C. Puede utilizarse EDTA, heparina, citrato, fluoruro/oxalato como anticoagulante.

Material requerido:

- Reactivos

- Reactivo 1: 1 frasco x 30 ml
- Reactivo 2: 1 frasco x 50 ml
- Reactivo 3: 1 frasco x 450 ml (es el más grande)
- Microcolumnas
 - 20 micro columnas (contienen resina de intercambio catiónico)

Procedimiento:

- **Primera etapa**

Preparación del hemolizado y eliminación de la fracción lábil:

1. Se dejó atemperar los reactivos y columnas durante unos minutos, hasta que alcancen la temperatura ambiente (21-26 °C)
2. Se pipeteo en un tubo de ensayo: 50 uL de sangre y 200 uL de reactivo (1)
3. Se agitó y dejó reposando a temperatura ambiente durante 10-15 min.

Preparación de la columna:

4. Invertir la microcolumna: para que todas las resinas puedan fluir y no se queden estancadas al momento de trabajarlas. Para la preparación de columna se destapó la parte superior de la columna y rompió a continuación la lengüeta inferior.
5. Con la ayuda del extremo plano de una pipeta, se bajó el disco superior hasta el nivel de la resina evitando comprimirla. Dejando gotear hasta que el líquido alcance el nivel del disco, desechando el eluido. Se dejó que escurra aproximadamente 30 minutos a 40 minutos.

- **Segunda etapa**

Separación de la HbA1c:

6. Posteriormente se hizo la separación y lectura de la HbA1c
7. Se aplicó cuidadosamente sobre el disco superior: 50 uL del hemolizado, se dejó que la columna drene cualquier residuo de la muestra 1 minuto que luego se desechó el diluido.
8. Cuando haya penetrado todo el hemolizado se añadió, procurando arrastrar los

posibles restos del mismo: a través de 200 uL del reactivo 2 se dejó escurrir la columna 15 minutos que luego se desechó el diluido.

9. Se pipeteó 2,0 ml del reactivo 2, se dejó escurrir la columna 40 minutos, que luego se desechó el diluido. Removió la microcolumna, pasó a otro tubo limpio (el residuo que queda en el anterior tubo descartarlo)
10. Se colocó la columna sobre un tubo de ensayo nuevo y se añadió 4,0 ml del reactivo 3, se dejó escurrir la columna 40 minutos que posteriormente se recogió en diluido (fracción HbA1c).
11. Se agitó bien a fondo, una vez obtenido lo que caiga esto va ser procedido a la lectura, se leyó la absorbancia de la fracción HbA1c a 415 nm frente a agua destilada (AHbA1c). La absorbancia es estable durante al menos una hora.

- **Tercera etapa**

Lectura de la Hb Total:

12. Luego se lectura la Hb total.
13. Se pipeteó en un tubo de ensayo limpio 12,0 ml del reactivo 3 y 50 ul del hemolizado.
14. Se agitó bien a fondo y se leyó la absorbancia de la Hb total a 415 nm frente a agua destilada (AHb total). (Ver anexo N° 6)

Interpretación de los resultados:

Los siguientes valores discriminantes han sido establecidos por el Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) y han sido aceptados en varios países para la población no diabética y para la evaluación del grado de control de la glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Cuadro 21: Valores de referencia de HbA1c

DCCT / NGSP (%)	IFCC (mmol/mol)	BioSystems	Valores de Referencia / Grado de control
4,0 - 6,0	2,0 - 4,2	4,4 - 6,7	No diabético
6,0 - 6,5	4,2 - 4,8	6,7 - 7,3	Objetivo
6,5 - 8,0	4,8 - 6,4	7,3 - 9,1	Buen control
> 8,0	> 6,4	> 9,1	Precisa actuación

Control de Calidad para la determinación de Hemoglobina HbA1c:

Para la HbA1c se utilizó de la marca Spinreact controles liofilizados de HbA1c, que son hemolizados preparados a partir de eritrocitos humanos, se utilizo dos niveles de controles (control normal y control alto)

El producto sirve para el control de la exactitud y precisión en la determinación cuantitativa de hemoglobina humana A1c (HbA1c) en sangre.

El procedimiento del control de calidad interno se realizo:

Reactivos:

HbA1c Control Nivel 1	Sangre humana. Contiene conservantes. La concentración de HbA1c viene indicada en la etiqueta del vial.
HbA1c HbA1c Control Nivel 2	

Preparación o reconstitución de los sueros control:

- Reconstituir con 0.5 mL de agua destilada.
- Mezclar cuidadosamente durante 10 minutos.
- Los controles reconstituidos se dispensaron en alícuotas de 0.1 mL, cerrando bien y conservando a -20°C.
- Los controles se trataron igual que las muestras de sangre, incluyendo el procedimiento de hemolizado.

3.7 Procesamiento y análisis de los datos

a. Elaboración de la base de datos. En la presente investigación se confeccionaron hojas de registro para:

- Valores de las pruebas laboratoriales de valores de glucosa y HbA1c obtenidas de los pacientes con DM2.
- Factores de riesgo

- b. Descripción de la forma en que se procedieron con los datos.** El procesamiento de toda la información obtenida de la investigación fue sistematizado en una base de datos, posteriormente se realizó el análisis de las variables objeto de estudio.
- c. Análisis Estadístico.** El componente estadístico fue procesado en dos etapas: La primera para el componente descriptivo y la segunda para el componente analítico. Se utilizaron los programas Epidat versión 3.1 y SPSS v25. Los resultados son presentados en tablas de frecuencia y porcentajes. La prueba de χ^2 se utilizó para investigar la asociación entre los factores de riesgo y la HbA1c. Para la asociación, se calculó la Odds Ratio (OR). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

3.8 Delimitaciones de la investigación

- a. Delimitación geográfica espacio.** En el presente estudio de investigación se realizó en el Laboratorio Clínico del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” del Municipio de Sucre.
- b. Sujetos.** Las personas que participaron en la realización del estudio, fueron pacientes ambulatorios y hospitalizados y hcon DM2 que acudieron al Laboratorio Clínico del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” del Municipio de Sucre.
- c. Delimitación temporal.** Se inició la investigación con la elaboración del protocolo en el mes de Junio de 2016 y se finalizó con la presentación del informe final en febrero de 2019.

CAPÍTULO IV RESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados se presentan en orden lógico de acuerdo a los objetivos del estudio para cuantificar la HbA1c y su asociación con factores de riesgo en pacientes hospitalizados y ambulatorios con diagnóstico de DM2, realizado en el Hospital Instituto Obrero No. 6 “Doctor Jaime Mendoza” del Instituto Nacional Fondo de Salud del Municipio de Sucre, entre agosto de 2017 y marzo de 2018. Se examinaron y analizaron minuciosamente 600 datos, cada uno de los expedientes médicos de todas las personas que ingresaron al hospital. De todos los registros médicos se seleccionaron la edad, el sexo, el historial de consumo de frutas y verduras, la actividad física, el tabaquismo, el índice de masa corporal, la hipertensión arterial y la circunferencia de la cintura. También se registró que fueron evaluados con pruebas de azúcar en sangre y HbA1c.

En primer lugar, se presenta los resultado de glicemia en sangre y la cuantificación de HbA1c según los objetivos de la investigación. A continuación, se analizaron meticulosamente todos los factores de riesgo relacionados con la cuantificación de la HbA1c en pacientes hospitalizados y ambulatorios con DM2.

Para el análisis bivariado las variables poliatómicas como la edad, IMC, hipertensión arterial y perímetro de cintura fueron recatogizados en dos en función de ciertos criterios de investigación precedentes y dependiendo de los objetivos para determinar los factores de riesgo y HbA1c a través de la herramienta estadística/epidemiológica Odds ratio.

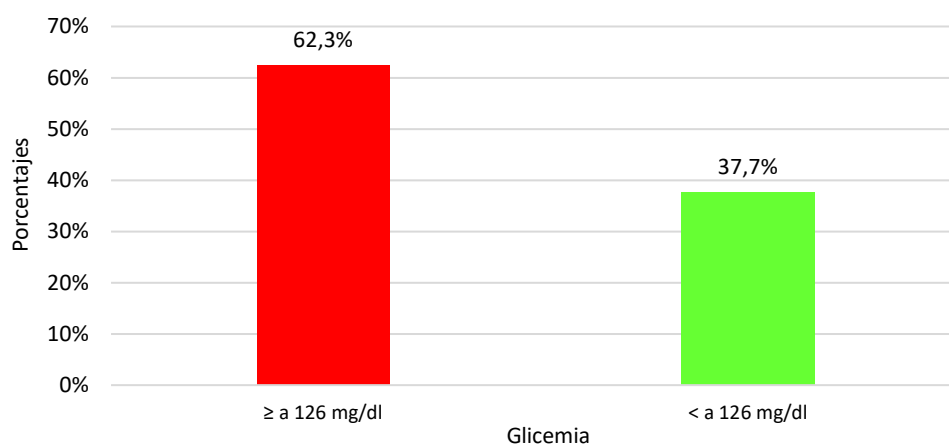
Para el análisis bivariado, las variables multivariadas como la edad, el IMC, la presión arterial alta y la circunferencia de la cintura se clasificaron en dos según varios criterios de investigaciones anteriores y con el objetivo de identificar los factores de riesgo muscular y HbA1c utilizando la herramienta de estadística.

4.1 Resultados de los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada

Tabla 1: Nivel de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Glicemia	Frecuencia	Porcentaje
≥ a 126 mg/dl	374	62,3%
< a 126 mg/dl	226	37,7%
Total	600	100,0%

Gráfico 1: Nivel de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2



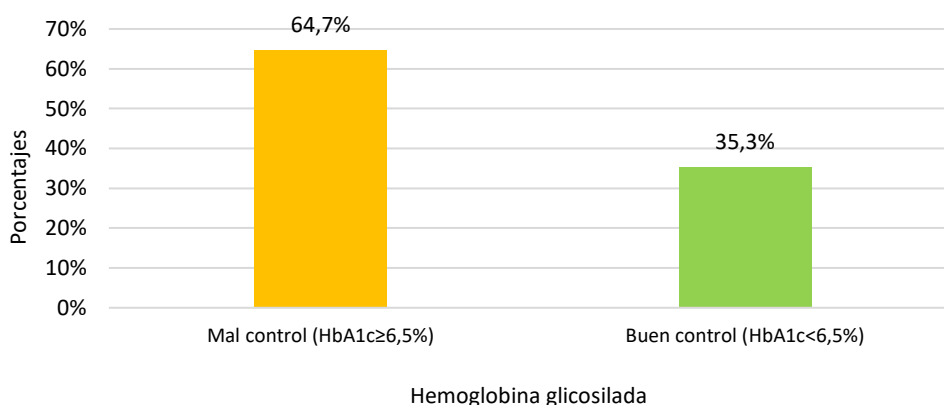
La media de la glicemia en pacientes con DM2 fue de $158,52 \pm 64,39$ mg/dl con un valor mínimo de 56 mg/dl y máximo de 388 mg/dl

Se evidenció que el 62,3% de los pacientes con DM2 tuvieron valores de glicemia mayor o igual a 126 mg/dl, mientras que el 37,7% presentaron valores inferiores a 126 mg/dl. Los datos numéricos que arroja la presente investigación con un 62,3%, nos indica que estamos ante un problema de salud de importancia como es la diabetes.

A pesar que estos pacientes con DM2 presentaron niveles de glicemia inferior a 126 mg/dl, probablemente estos pacientes están con un buen control de glicemia.

Tabla 2: Nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con Diabetes Mellitus**Tipo 2**

Hemoglobina glicosilada	Frecuencia	Porcentaje
Mal control (HbA1c \geq 6,5%)	388	64,7%
Buen control (HbA1c<6,5%)	212	35,3%
Total	600	100,0%

Gráfico 2: Nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con Diabetes Mellitus**Tipo 2**

La media de la HbA1c en pacientes con DM2 fue de $7,92 \pm 2,72\%$ con un valor mínimo de 1,8% y máximo de 20,8%. La correlación entre la glucosa y HbA1c resultó positivo 0,615, en decir que las variables están asociadas en sentido directo (Ver Anexo N° 8).

Se evidenció que el 64,7% de los pacientes con DM2 mostraron valores de HbA1c mayor o igual a 6,5%, mientras que el 35,3% presentaron valores inferiores a 6,5%. Estos resultados sugieren que la mayoría de los pacientes diabéticos no tienen un control adecuado en su dieta y su tratamiento.

Asimismo, estos resultados demuestran que los pacientes diabéticos probablemente no realizan un control glicémico adecuado. Un buen seguimiento de los valores de glicemia mejora la calidad de vida del paciente y disminuye la morbimortalidad de los mismos.

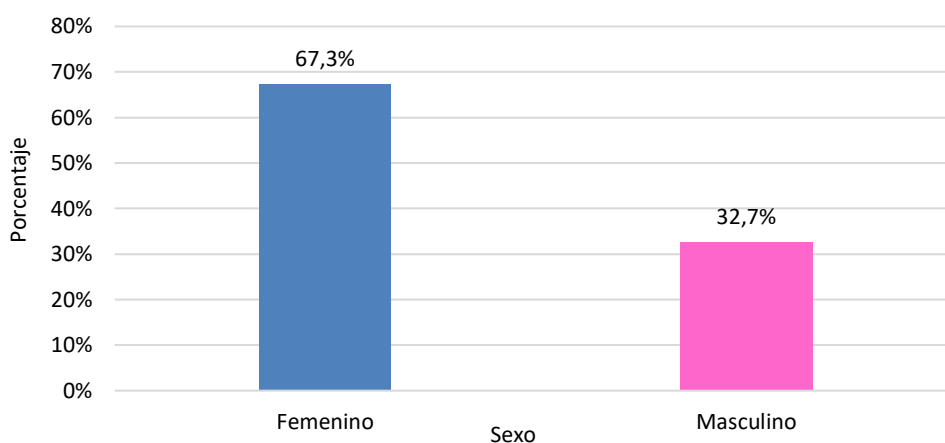
Cuanto más elevado sea el nivel de HbA1c, existirá un mayor riesgo de complicaciones de la diabetes. Todo paciente con niveles superiores a 6,5% de HbA1c, conllevan cierto riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares, como ictus o infarto y problemas microvasculares como: nefropatías, retinopatía o pie diabético.

4.2 Resultados descriptivos de factores de riesgo predominantes

Tabla 3: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	404	67,3%
Masculino	196	32,7%
Total	600	100,0%

Gráfico 3: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sexo

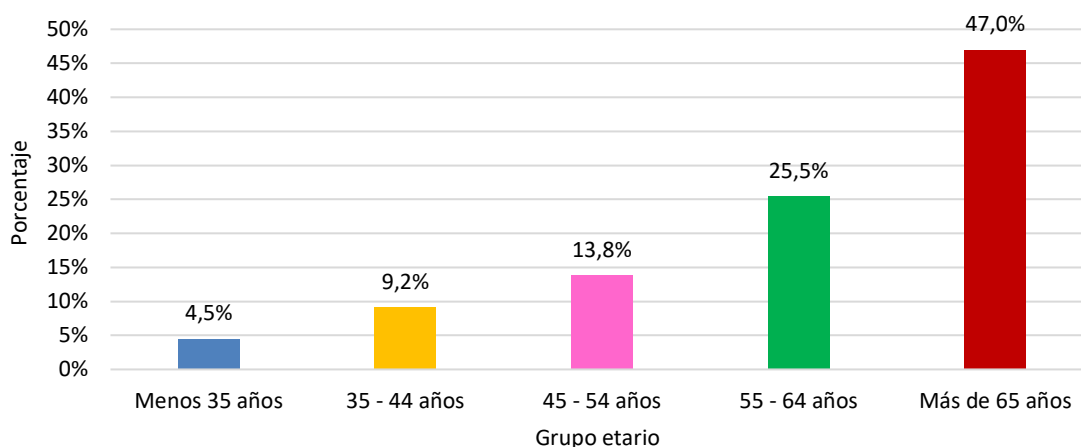


El 67,3% de los pacientes con DM2 corresponde al sexo femenino y es mayor al sexo masculino que fue de 32,7%. Por lo tanto, existe predominio de mujeres que presentan DM2.

Las implicaciones fisiopatológicas del género pueden ser importantes a lo largo de la vida según varios estados de enfermedad. Las normas de comportamiento social como las conductuales marcan las diferencias entre las mujeres y hombres en la prevalencia de la DM2. Por lo tanto, la diabetes afecta a cada sexo de manera diferente y puede dar lugar a graves complicaciones de salud que alteran la vida.

Tabla 4: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según grupo etario

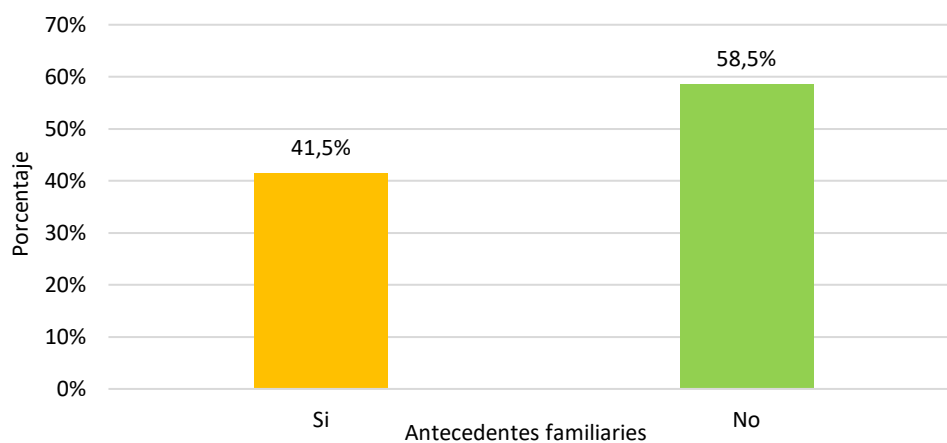
Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
Menos 35 años	27	4,5%
35 - 44 años	55	9,2%
45 - 54 años	83	13,8%
55 - 64 años	153	25,5%
Más de 65 años	282	47,0%
Total	600	100,0%

Gráfico 4: Pacientes con Mellitus Tipo 2 según grupo etario

El promedio de edad de los pacientes fue de $62,03 \pm 14,76$ años, con una mínima de 18 años y máxima de 94 años. La mayor población con DM2 se presentó en el grupo etareo ≥ 65 años de edad con 47,0%, siguiendo del grupo etareo de 55-64 años con 25,5%. Como se aprecia en la gráfica existe una tendencia de ascenso de la enfermedad a medida que aumenta en edad de la población

Tabla 5 : Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según antecedentes familiares

Antecedentes familiares	Frecuencia	Porcentaje
Si	249	41,5%
No	351	58,5%
Total	600	100,0%

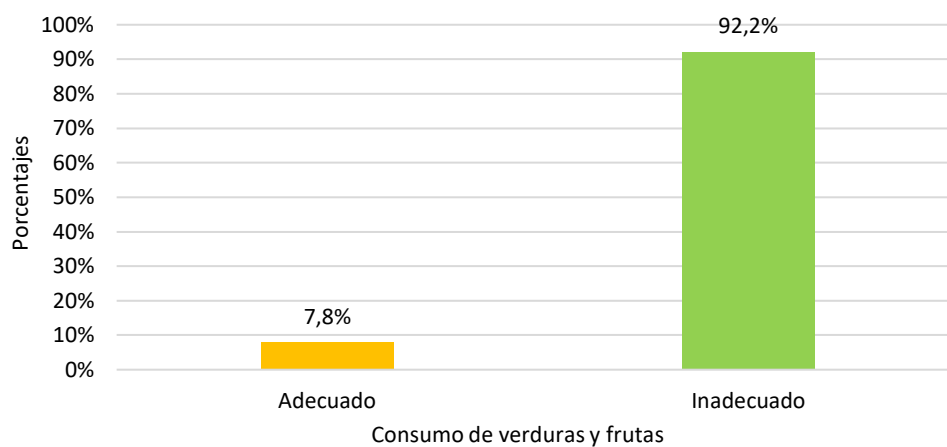
Gráfico 5: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según antecedentes familiares

El 58,5% de la población con DM2 no presenta antecedentes familiares de diabetes, y el 41,5% afirma que tienen familiares: padres, tíos o algún pariente que padecen esta enfermedad.

El 50% de los pacientes no tiene antecedentes familiares de diabetes probablemente se deba por las características socioculturales de nuestros antepasados que tenían una vida más saludable que la población de hoy.

Tabla 6: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según consumo de verduras y frutas

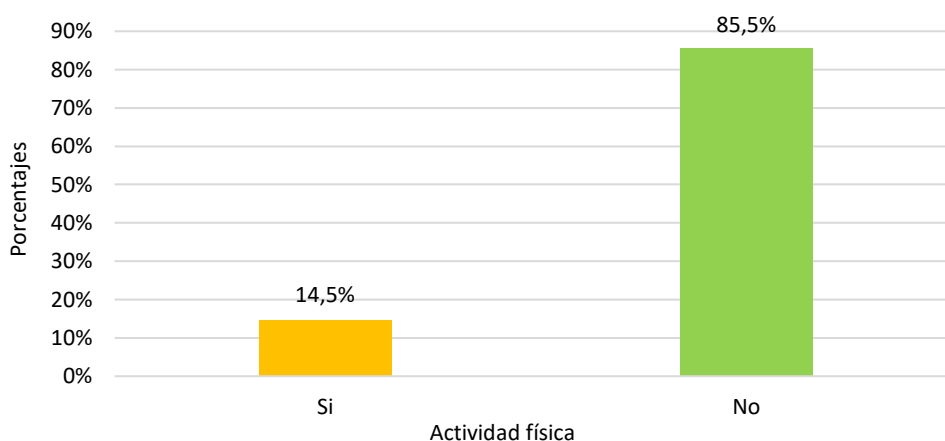
Consumo de verduras y frutas	Frecuencia	Porcentaje
Adecuado	47	7,8%
Inadecuado	553	92,2%
Total	600	100,0%

Gráfico 6: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según consumo de verduras y frutas

De la información recolectada de los pacientes con DM2, el 92,2% tienen un consumo inadecuado de verduras y frutas en su dieta. Solo el 7,8% si lo consume adecuadamente en su dieta alimenticia.

Tabla 7: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según actividad física

Actividad física	Frecuencia	Porcentaje
Si	87	14,5%
No	513	85,5%
Total	600	100,0%

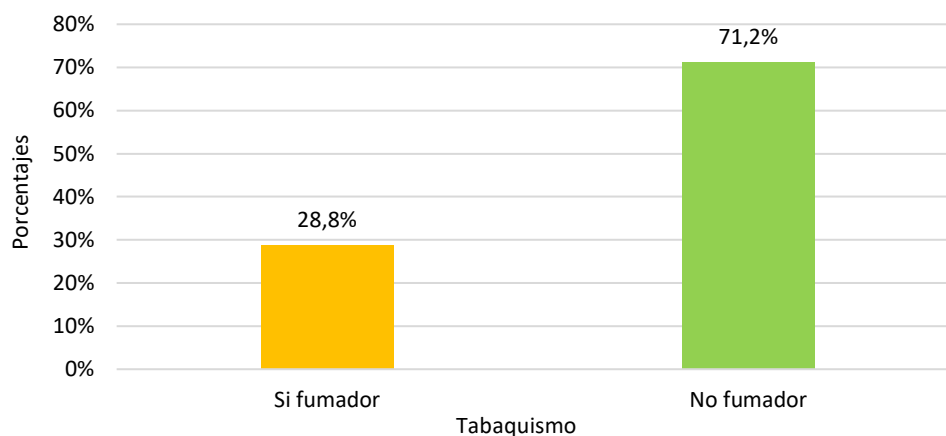
Gráfico 7: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según actividad física

Según los datos de la encuesta, el 85,5% de los pacientes diabéticos no realiza ninguna actividad física y el 14,5% afirma que habitualmente practica algún tipo de actividad física o deporte. Por tanto, la mayoría de la población con DM2 no tiene una práctica habitual diaria de actividad física.

La actividad física reduce el nivel de azúcar en la sangre, al transportarse el azúcar a las células, estas son utilizadas como energía. El ejercicio también aumenta la sensibilidad a la insulina, lo que significa que el cuerpo necesita menos insulina para transportar el azúcar a las células. Lo más importante es hacer que la actividad física de toda persona forme parte de la rutina diaria de cada individuo.

Tabla 8: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sean o no fumadores

Tabaquismo	Frecuencia	Porcentaje
Fumador	173	28,8%
No fumador	427	71,2%
Total	600	100,0%

Gráfico 8: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según sean o no fumadores

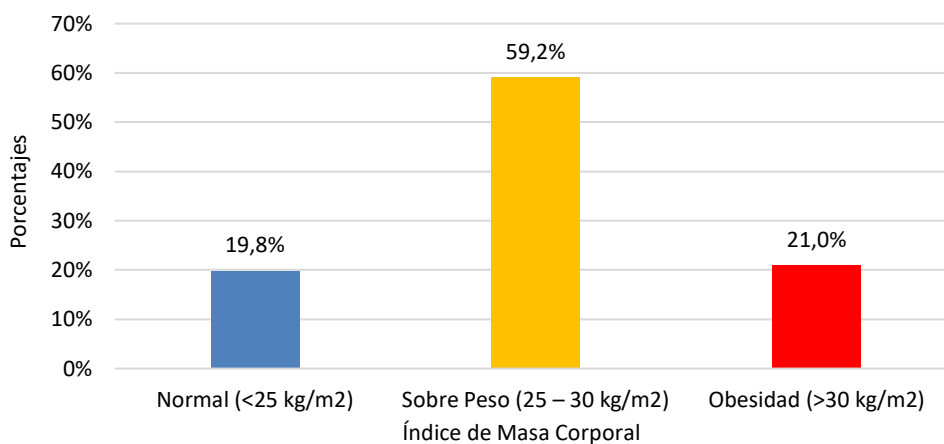
Con respecto al consumo de tabaco por parte de la población con DM2, los resultados evidencian que el 71,2% de los pacientes no tienen el hábito de fumar y el 28,8% afirma que son fumadores.

El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de presentar DM2. De acuerdo a estudios realizados se ha demostrado que mientras más cigarrillos fume una persona, más alto es su riesgo de presentar DM2, no importa el tipo de diabetes que una persona tenga, el tabaquismo hace que la diabetes sea más difícil de manejar. Si el paciente tiene diabetes y fuma, sus probabilidades de tener problemas de salud graves a causa de la diabetes son mayores. Estos problemas incluyen: enfermedad cardíaca, enfermedad de los riñones, mala circulación sanguínea en las piernas y los pies, retinopatía, neuropatía periférica.

El riesgo relativo de infarto agudo de miocardio es mayor en las mujeres que en los hombres que fuman, y es peor en presencia de hipertrigliceridemia e hipertensión arterial.

Tabla 9: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según Índice de Masa Corporal

Índice de Masa Corporal	Frecuencia	Porcentaje
Normal (<25 kg/m ²)	119	19,8%
Sobrepeso (25 – 30 kg/m ²)	355	59,2%
Obesidad (>30 kg/m ²)	126	21,0%
Total	600	100,0%

Gráfico 9: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según Índice de Masa Corporal

El 59,2% de los pacientes con DM2 tuvieron índice de masa corporal (IMC) entre 25 -30 kg/m², el 21,0% se encuentran con obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²) y pacientes con IMC normal es decir menor a 25 kg/m², el 19,8%. La población con un IMC \geq 25 kg/m² representa el 80,2% de la población diabética.

Valores elevados de IMC y asociada al exceso de grasa corporal causa resistencia insulínica y el riesgo de desarrollar DM2 aumenta a medida que aumenta la proporción de grasa corporal. El riesgo es mayor cuando el exceso de grasa se ha acumulado dentro de la cavidad abdominal.

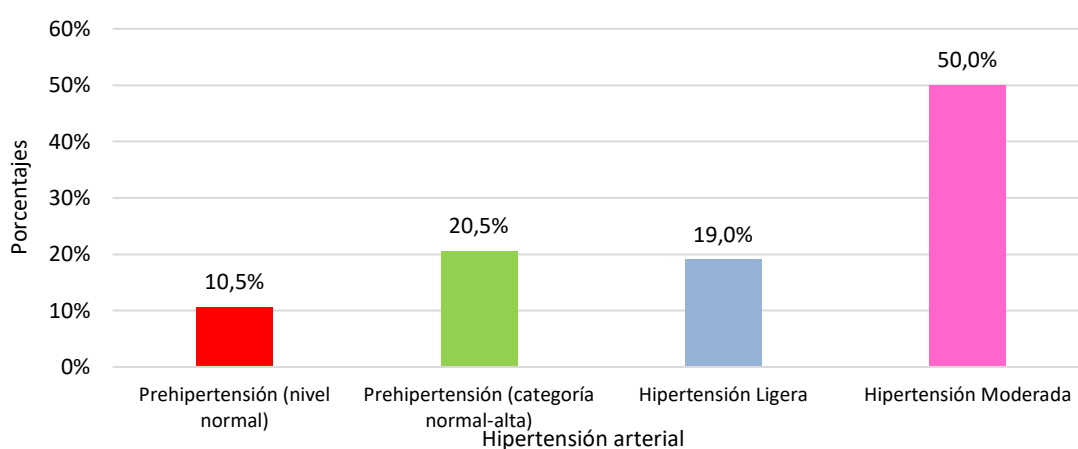
La obesidad está relacionada con mayor riesgo de padecer múltiples problemas de salud, el exceso de grasa (obesidad) y peso corporal se asocian a un aumento de la incidencia de varias enfermedades humanas más importantes, como la DM2, la dislipidemia, la ECV, la HTA o el cáncer.

La obesidad y el sobrepeso representan factores importantes para el desarrollo de DM2, la obesidad se relaciona con RI e hiperinsulinemia, características importantes de la DM2. Las personas obesas tienen normalmente hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL, factores que aumentan el riesgo de presentar arteriopatía

coronaria (lesión o enfermedad de los principales vasos sanguíneos del corazón, acumulación de placa). La enfermedad de hígado graso no alcohólico se suele asociar a obesidad y a DM2.

Tabla 10: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según hipertensión arterial

Hipertensión arterial	Frecuencia	Porcentaje
Prehipertensión (nivel normal) 120/80 a 129/84 mmHg	63	10,5%
Prehipertensión (categoría normal-alta) 130/85 a 139/89 mmHg	123	20,5%
Hipertensión Ligera 140/90 a 159/99 mmHg	114	19,0%
Hipertensión Moderada 160/100 a 179/109 mmHg	300	50,0%
Total	600	100,0%

Gráfico 10: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según hipertensión arterial

La HTA en la población diabética, con mayor porcentaje, es la hipertensión moderada con 50,0%, seguida de la prehipertensión con el 20,5%, hipertensión ligera el 19,0%, y prehipertensión 1 el 0,5%.

La HTA está presente en más del 50% de los pacientes con DM2 esta combinación de estos dos factores aumenta las posibilidades de desarrollar otras enfermedades relacionadas con la diabetes como enfermedad renal y retinopatía.

Los diabéticos con HTA tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica (ERC) y retinopatía diabética (RD). La HTA grave >200/120 mmHg se relaciona con insuficiencia renal y hemorragias retinianas con o sin edema de papila.

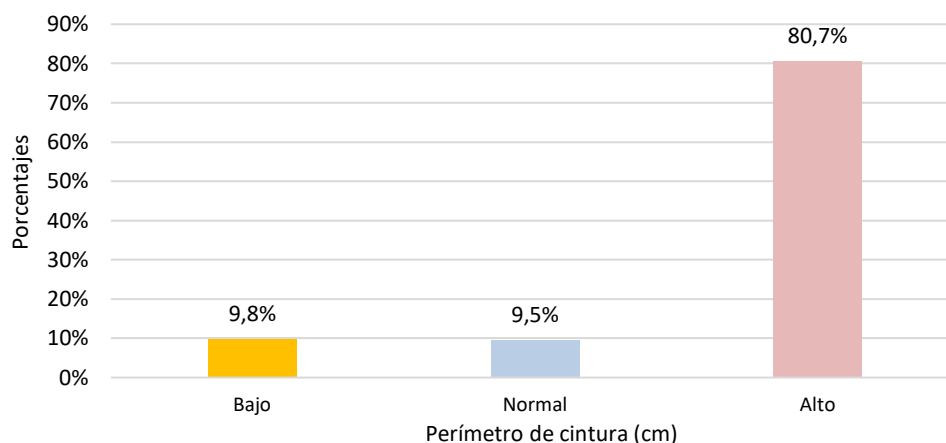
La prevalencia de los efectos patológicos de la presión arterial alta aumenta con la edad, este incremento aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria aterosclerótica. La HTA puede provocar hipertrofia e insuficiencia cardíaca (cardiopatía

hipertensiva) disección aórtica, demencia multiinfarto e insuficiencia renal.

La HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica (CI), también es causa principal de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con lo que también puede contribuir a la aparición de isquemia miocárdica.

Tabla 11: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según perímetro de cintura

Perímetro de cintura (cm)	Frecuencia	Porcentaje
Bajo Hombres < 94 cm Mujeres <80 cm	59	9,8%
Normal Hombres 94 – 102 cm Mujeres 80 - 88 cm	57	9,5%
Alto Hombres >102 cm Mujeres >88 cm	484	80,7%
Total	600	100,0%

Gráfico 11: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 según perímetro de cintura

El 80,7% de los pacientes con DM2 tiene un perímetro de cintura alto, el 9,8% presenta un perímetro de cintura bajo y el 9,5% tienen un valor normal. Por lo tanto, existe un predominio de pacientes diabéticos con perímetro de cintura alto con respecto al bajo y normal.

El almacenamiento de grasa principalmente en el abdomen, en lugar de las caderas y los muslos, indica un riesgo mayor. El riesgo de tener DM2 aumenta en el hombre con una circunferencia de cintura superior a 102 cm y en la mujer con una medida de más de 89 centímetros, además, están en riesgo de desarrollar una variedad de enfermedades crónicas.

La obesidad androide, central, visceral o abdominal (en forma de manzana), en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y las vísceras circundantes), se asocia a un riesgo muy superior de varias enfermedades que el exceso de grasa siguiendo una distribución difusa en el tejido subcutáneo. La obesidad central es un factor de riesgo para la DM2.

4.3 Asociación de los niveles de HbA1c y los factores de riesgos no modificables

Tabla 12: Asociación del control de HbA1c y sexo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo

2

Sexo	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
Masculino (Expuestos)	132	64	196	1,192	0,831	1,710	0,338
Femenino (No expuestos)	256	148	404				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,192 veces en los pacientes masculinos que el femenino, por tanto, el paciente del sexo masculino no presenta un buen control glicémico lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,831 - 1,710), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p = 0,338$ mayor a 0,05, no se encontró asociación entre la HbA1c y sexo.

El control del nivel de HbA1c es fundamental para las personas diabéticas, si logran mantener este nivel en parámetros normales, reducen el riesgo de desarrollar complicaciones por la diabetes

Tabla 13: Asociación del control de HbA1c y grupo etario en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Grupo etario	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
≥ a 45 años (Expuestos)	356	162	518	3,434	2,122	5,555	0,000
< a 45 años (No expuestos)	32	50	82				
Total	388	2012	600				

Los pacientes con DM2 con edad \geq a 45 años tienen una probabilidad de tener un mal control de su nivel de hemoglobina glicosilada de 3,434 veces en relación con los pacientes con edad menor a 45 años, a mayor a edad se va perdiendo la homeostasis de la glucosa, hiperglicemia, elevación del nivel de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (2,122 - 5,555), no incluye la unidad, por tanto, esta asociación encontrada es estadísticamente significativa y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p = 0,000$ menor a 0,05 y hay asociación entre la HbA1c y la edad.

La asociación de la edad con niveles más altos de HbA1c con mal control fue consistente tanto estadística como clínicamente significativa. La homeostasis aumenta gradualmente con la edad, de modo que los niveles de HbA1c también se elevan, especialmente con la edad. En las mujeres, los niveles de HbA1c aumentan especialmente a la edad de la menopausia y el uso de anticonceptivos orales o estrógenos.

Tabla 14: Asociación del control de HbA1c y antecedentes familiares de diabetes en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Antecedentes familiares de diabetes	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		P
	Mal control $\geq 6,5$ mg/dl	Buen control $< 6,5$ mg/dl			Inf.	Sup.	
Si (Expuestos)	165	84	249	1,128	0,802	1,586	0,490
No (No expuestos)	223	128	351				
Total	388	212	600				

Los pacientes con DM2 con antecedentes familiares de diabetes tienen una probabilidad de tener mal control del nivel de hemoglobina glicosilada de 1,128 veces en relación con los pacientes con antecedentes familiares de diabetes, lo que traduce en un mal manejo de su diabetes por ende un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,802 - 1,586), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p = 0,490$ mayor a 0,05 y no hay asociación entre el nivel de HbA1c y los antecedentes familiares de diabetes.

Los antecedentes familiares de diabetes, que reflejan tanto la susceptibilidad genética como ambiente familiar son factores de riesgo que inciden en el control del nivel de HbA1c y estas fueron significativamente más altos entre las personas que si se controlan.

Tabla 15: Asociación del control de HbA1c y Consumo de verduras y frutas en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Consumo de verduras y frutas	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
Inadecuado (Expuestos)	359	194	553	1,149	0,622	2,121	0,658
Adecuado (No expuestos)	29	18	47				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,149 veces en los pacientes con un consumo inadecuado de verduras y frutas en relación que los sí consumen adecuadamente, lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,622-2,121), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p=0,658$ mayor a 0,05 y no hay asociación entre la HbA1c y el consumo de verduras y frutas.

Una buena ingesta con alto contenido de frutas y verduras contribuye a desarrollar una defensa antioxidante y reducir la HbA1c en pacientes diabéticos. Una reducción en la proporción de carbohidratos en la dieta a costa de aumentar el consumo de proteínas mejora los valores de HbA1c y presión arterial, así como la pérdida de peso; y esto, combinado con el ejercicio físico, brinda un mayor control de la HbA1c.

Tabla 16: Asociación del control de HbA1c y actividad física en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Actividad física	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
No (Expuestos)	333	180	513	1,076	0,671	1,760	0,760
Si (No expuestos)	55	32	87				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,076 veces en los pacientes sin actividad física en relación con los que realizan algún tipo de deporte o actividad física, lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,671-1,760), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p=0,760$ mayor a 0,05 y no hay asociación entre la HbA1c y la actividad física.

La HbA1c mal controlada se presentó más en aquellas que no realizan actividad física. El aumento de la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina periférica y hepática y puede mejorar la función de las células beta pancreática en pacientes DM2.

Tabla 17: Asociación el control de HbA1c y tabaquismo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Tabaquismo	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
Fumador (Expuestos)	113	60	173	1,041	0,719	1,508	0,832
No fumador (No expuestos)	275	152	427				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,041 veces en los pacientes fumadores en relación con los que no fuman, lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,719-1,508), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p=0,832$ mayor a 0,05 y no hay asociación entre la HbA1c y tabaquismo.

Los fumadores con valores elevados de HbA1c es debida a la exposición a la glicotoxina del humo del cigarrillo o el grado relativamente alto de hipoxia tisular. Además, las personas con diabetes que fuman tienen más probabilidades de experimentar dificultades con la dosis de insulina y el control de la enfermedad que los no fumadores.

Tabla 18: Asociación del control de HbA1c e Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Índice de Masa Corporal (IMC)	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		P
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
IMC ≥ 25 kg/m ² (Expuestos)	313	168	481	1,093	0,720	1,658	0,676
IMC < 25 kg/m ² (No expuestos)	75	44	119				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,093 veces en los pacientes con IMC mayor a 25 kg/m² en relación con los que presentaron un IMC menor a 25 kg/m², lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,720-1,658), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, p=0,676 mayor a 0,05 y no hay asociación entre la HbA1c e IMC.

El IMC y la HbA1c deben mantenerse bajo estricto control para que las complicaciones asociadas con la diabetes se retrasen. El nivel de HbA1c debe controlarse con regularidad, ya que se ha encontrado que la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.

Tabla 19: Asociación del control de HbA1c e hipertensión arterial en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Hipertensión arterial	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
Hipertensión (Expuestos)	272	142	414	1,156	0,807	1,656	0,429
Prehipertensión (No expuestos)	116	70	186				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,156 veces en los pacientes hipertensos en relación a los prehipertensos, lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,807-1,656), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p=0,429$ mayor a 0,05 y no hay asociación entre la HbA1c e HTA.

Los pacientes con un mal control adecuado de los niveles de HbA1c tienen más riesgo de presentar HTA más aún si esta se agrava de manera sinérgica junto con la obesidad abdominal y los antecedentes familiares de hipertensión.

Muchos estudios han informado que los niveles altos de HbA1c están fuertemente asociados con un mayor riesgo de ECV y complicaciones microvasculares. Una estrategia para mejorar el control de la glucosa podría reducir el riesgo de hipertensión entre las personas con diabetes.

Tabla 20: Asociación del control de HbA1c y perímetro de cintura en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Perímetro de cintura	Hemoglobina glicosilada		Total	OR	IC 95%		p
	Mal control ≥ 6,5 mg/dl	Buen control < 6,5 mg/dl			Inf.	Sup.	
Alto (Expuestos)	353	188	541	1,288	0,744	2,229	0,366
Bajo (No expuestos)	35	24	59				
Total	388	212	600				

La probabilidad de pacientes con DM2 de tener un mal control de la hemoglobina glicosilada es de 1,288 veces en los pacientes con perímetro de cintura alto en relación con los pacientes con bajo valor de perímetro de cintura, lo que traduce un nivel elevado de HbA1c. El Intervalo de Confianza al 95% (0,744-2,229), incluye la unidad, por lo cual no se encontró significancia estadística y se corrobora con el valor p de la prueba de Chi cuadrado, $p=0,366$ mayor a 0,05 y no hay asociación entre la HbA1c y perímetro de cintura.

Si bien el control de la hemoglobina glicosilada no está asociada al perímetro de cintura. Esta puede atribuirse a diferencias sexuales en la grasa corporal y la distribución de la grasa ya que, las mujeres tienden a tener más grasa abdominal en comparación con los hombres. Sin embargo, el tejido adiposo visceral cambia continuamente con la edad.

4.4 Discusión

La población de estudio fue de 600 pacientes con diagnóstico de DM2 que asistieron al Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza”, Caja Nacional de Salud del Municipio de Sucre de Agosto 2017 - Marzo 2018.

En el presente trabajo se analizó y cuantificó los niveles glicemia y hemoglobina glicosilada en pacientes con DM, para realizar una asistencia médica, es necesario un examen de laboratorio exigente en cuanto a los resultados, lo cual se realiza mediante la aplicación de estas pruebas que han demostrado ser un parámetro de control de dichos pacientes.

De 600 pacientes con diagnóstico de DM2, el 92,2% no consumen frutas y verduras todos los días y tienen un perímetro de cintura (normal-alto), 86,3% son mayores de 45 años, 85,5% sin actividad física, 80,8% con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, 71,2% no fuman, 69,0%, con HTA, 67,3% es del sexo femenino, 58,5% sin antecedentes familiares.

La Asociación Americana de Diabetes destaca la importancia de asumir la determinación de la hemoglobina glicosilada como criterio de diagnóstico y para el control de las personas con esta enfermedad tanto en la DM1 como en la DM2, por lo que en el presente estudio la determinación de esta prueba permitió determinar el control de HbA1c en los pacientes con DM2.

El promedio general de HbA1c fue de $7,92 \pm 2,27\%$, el 64,7% de los pacientes con DM2 tienen el nivel de $HbA1c \geq 6,5\%$ es decir, que no presentan un control adecuado de HbA1c. El control glucémico es primordial en los pacientes diabéticos, en el cual se utilizan las determinaciones de glucemias en ayuno, y de hemoglobina glucosilada. En Estados Unidos sólo el 24% de los diabéticos tienen una medición anual de HbA1c (151). Pirart alertó en el sentido que el mal control glucémico acumulado durante años se asocia a una alta prevalencia e incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía, y especialmente la retinopatía grave (152). Ramos D. Rojas G. y Soliz F. (2008) demostraron que 93,15% de sus pacientes tenían mal control de HbA1c. (153)

Rodríguez L. et al. (2015). En Cuba predominaron los pacientes con buen control glucémico, lo cual se justifica con el hecho de ser pacientes protocolizados, que asisten periódicamente a la consulta. De los 129 pacientes de la muestra, 95 de ellos mostraron cifras de HbA1c menores o iguales a 7% (el 73,64%), mientras que los 34 pacientes

restantes mostraron cifras de HbA1c mayores de 7% (26,35%). (154), resultado que contradice al presente estudio.

Diferentes sociedades científicas en todo el mundo han adoptado valores de HbA1c como objetivos del control glucémico, aunque no siempre en el mismo nivel. Así, la Federación Internacional de Diabetes en el 2005 propuso cifras $< 6,5\%$, al igual que la ALAD en 2007 para Américalatina. (155)

Además esta prueba de HbA1c permite predecir las posibles complicaciones a largo plazo ya que analiza cómo se encuentra el control metabólico del paciente, por lo que los beneficios de esta prueba sin duda alguna ayuda a mejorar el estilo de vida de los pacientes siendo eficazmente funcional para su objetivo ya que la interpretación de los resultados de la HbA1c demuestra que esta es una herramienta principal la cual permite el adecuado control y ajuste del tratamiento para la DM2, por estos beneficios que la prueba nos brinda es necesario llevar un programa para la vigilancia de cada paciente respecto a la enfermedad lo cual determinará la buena toma de decisiones clínicas para el tratamiento a seguir y así de forma satisfactoria evitar posibles complicaciones a futuro (156)

El grupo etario mayores de 45 años con DM2 con OR=3,434, (IC: 2,122-5,555), presenta mayor riesgo de no controlar su HbA1c, y estadísticamente fue significativa $p=0,000$, resultados que coinciden con Mo Q. y et. al. (2016), al analizar 18,265 casos en adultos chinos, 16,734 casos presentaron niveles de HbA1c $<6.5\%$, demostró una correlación positiva entre los niveles de HbA1c aumentaron gradualmente con la edad paciente (157). De igual manera González R., et al., (2015) en Cuba, determinó que la edad ≥ 45 años prevaleció en el grupo hiperglucémico y presentó significancia estadística $p=0,000$ (158). Un estudio realizado por Medina M., Uranga. (2017) establece que la edad es un factor de riesgo (OR de 42-56 años: 2.541, 95% CI: 0,634-17,140; OR para ≥ 57 años: 5,656; IC del 95%: 1,516-36,980; $p=0,007$) (159). Por lo contrario, López L., Maldonado A., Sarmiento M. (2011) en relación a la edad y hemoglobina glicosilada no encontró significancia estadística ($p= 0,376$). (160)

Huang y col. (2021), en el estudio de niveles de HbA1c asociados con la edad y el sexo en adultos taiwaneses sin diagnóstico previo de diabetes. Determinó que los niveles de HbA1c aumentaron con el envejecimiento y los niveles de los hombres fueron significativamente mayores que los de las mujeres. Sin embargo, los niveles de HbA1c

no aumentaron con la edad para el grupo de edad de 50 a 70 años en los hombres. Además, los niveles de HbA1c de los hombres fueron significativamente más altos que los de las mujeres para el grupo de edad de 30 a 49 años. Se observó una ligera diferencia en los niveles de HbA1c entre los adultos chinos y taiwaneses. Los resultados proporcionan una asociación específica por sexo entre los niveles de HbA1c y la edad, donde la edad y el sexo fueron factores importantes que afectaron los niveles de HbA1c. Según los resultados, el punto de corte de HbA1c para el diagnóstico de diabetes debería variar según la edad y el sexo. (161)

La DM2, habitualmente asociada a personas adultos en edad media y adulto mayor, ha presentado un aumento en la incidencia en personas menores de 40 años. Varios estudios sugieren que este tipo de diabetes presenta no sólo un deterioro más rápido de las células beta-pancreáticas en comparación con la DM2 de inicio más tardío, sino que también un mayor riesgo de complicaciones que pacientes con DM1. (2)

A nivel global es conocido el predominio de la DM en personas mayores de 60 años, lo cual está relacionado con un aumento de la expectativa de vida y a una mayor exposición a factores de riesgo para esta enfermedad. (151)

El objetivo del control glucémico en personas de edad avanzada debe individualizarse, realizando un análisis del riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético basado en el estado funcional y cognitivo del paciente, su comorbilidad, el riesgo de hipoglucemias, su capacidad de autocuidado y su expectativa y calidad de vida. (162)

Con el aumento de la edad, se producen muchos cambios en los seres humanos, como: i) La función de los islotes pancreáticos disminuye gradualmente; ii) la sensibilidad del tejido a la insulina y la actividad del receptor de insulina disminuye lentamente; y iii) el tejido muscular se reduce gradualmente y el consumo de glucosa generalmente disminuye. Bajo el efecto combinado de estos factores, la glucosa en la sangre aumenta con la edad de manera incremental, por lo que los niveles de HbA1c también se elevan, especialmente a medida que avanza la edad. (157)

Según las estimaciones IDF sobre la diabetes para 2021 la prevalencia de diabetes por edad va en aumento mientras esta baja para adultos de 20 a 24 años (2,2% en 2021), sin embargo, para los adultos de 75 a 79 años, la estimación será del 24% en 2021 además se prevé que aumente al 24,7% en 2045. Por lo que las personas mayores de 60 años o más

presentaron mayor predisposición a la diabetes, sin embargo, (16). De igual manera Uyaguari, (2021) considera como factores de riesgo la edad (7). Para Diaz (2009) el riesgo de diabetes es en pacientes con más de 70 años con una glicohemoglobina mayor a 12% (38). Mientras que para Palacios et. al. (2012), la DM2 se presenta en adultos jóvenes y adolescentes (131). Por lo tanto, se debe considerar la detección en adultos de cualquier edad con uno o más factores de riesgo de diabetes. (33)

Los pacientes con DM2 del sexo masculino están más expuesto a no tener un control adecuado de la HbA1c con OR=1,192 (IC 95%: 0,831 - 1,710), $p = 0,338$ sin significancia estadística. Resultado que coinciden con González R., et al., (2015) en cuyo estudio predominó del sexo masculino con el 49,4 % hiperglucémico, por lo que la distribución del sexo en este grupo fue equitativa ($p=0,538$) (158), mientras que López L., Maldonado A., Sarmiento M. (2011), al relacionar la hemoglobina glicosilada y sexo ($p=0,442$), no encontró significación estadística (160). Sin embargo, Ma Q. y et. al. (2016), encontró diferencias significativas ($p<0,0001$) en los niveles de HbA1c entre hombres y mujeres, demostró que los niveles generales de HbA1c eran más altos en hombres que en mujeres (86). Medina M., Uranga. (2017), Demostró que el sexo femenino presenta un factor de riesgo de OR=2.119, intervalo de confianza del 95%: 1.133-4.020; $p < 0.020$) con respecto al masculino. (159)

Herman (163), indicó que la HbA1c es más alta en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, Misra (164), mostró que la hemoglobina glicosilada no es significativamente diferente entre hombres y mujeres, lo cual es consistente con el presente estudio.

La DM2, supone el 90% de las DM, aproximadamente es la cuarta causa de mortalidad femenina en Europa, donde la prevalencia total de la DM se acerca al 14%, unos seis millones de personas (137).

Con respecto a los pacientes con DM2 con antecedentes de diabetes presentaron un OR=1,128 (IC95%: 0,802 - 1,586) de no tener un control adecuado de la HbA1c y no presentó significancia estadística $p=0,490$. Resultado que coincide con González R., et al., (2015) donde los antecedentes familiares de DM se presentaron en 81 pacientes, con una ligera tendencia al predominio en el grupo hiperglucémico (46; 56,8%), aunque no existe significación estadística ($p=0,06$) (158). Además, Lee Y., et al. (2018) determinó que las personas con diabetes, las probabilidades de niveles altos de HbA1c (OR 1,33, IC95%: 1,02-1,72) fueron mayores en las personas con antecedentes familiares de diabetes que en

las personas sin tal historia. Además, las personas con diabetes con antecedentes familiares de diabetes materna tenían mayores probabilidades de niveles altos de HbA1c. (165)

En Lima, en el Hospital II Essalud-Cañete, se estudiaron 94 pacientes diabéticos donde el 66,75% de los pacientes tenían un familiar de primer o segundo grado con historia de DM (166), en el Área de Salud de Cuenca el 58,47% de los pacientes presentó antecedentes de diabetes (167), el 57,3% de los pacientes del Club de diabéticos de Paute tenía antecedentes familiares de diabetes, reportando glucosa mayor a 141 mg/dl en el 21,8%, HbA1c menor a 6% en el 34,5% y mayor a 7% en el 10,9%.

Las personas que se identifican como en alto riesgo de diabetes deben someterse a exámenes de detección regulares. Además, es importante identificar a las personas con diabetes que deberían estar más preocupadas por el control glucémico y manejarlas adecuadamente, reduciendo así los riesgos de complicaciones y mortalidad por diabetes. (165)

Los antecedentes familiares de diabetes, que refleja tanto la susceptibilidad genética como las influencias ambientales compartidas por las familias, es un factor de riesgo bien conocido para la diabetes. Los antecedentes familiares de diabetes se asocian de forma independiente con la prevalencia y la incidencia de diabetes en la población general, aunque el grado de asociación varía según la raza y el país. Los antecedentes familiares de diabetes también se asocian con un inicio más temprano de la diabetes, lo que a menudo resulta en un peor control glucémico. (165)

Según un estudio de Uyaguari, las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, al igual que sus hijos, tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2. Los factores de riesgo genéticos, ambientales y metabólicos están relacionados con el desarrollo de la DM2, de igual manera las poblaciones minoritarias corren mayor riesgo no solo por los antecedentes familiares y genéticos, sino también por la adaptación de los malos hábitos dietéticos y de ejercicio (7). Mientras para ADA (2022) la DM está asociada a la predisposición genética o antecedentes familiares en primer grado (más que la DM1). Sin embargo, la genética de la DM2 es poco conocida y está bajo intensa investigación. (33)

Los pacientes con DM2 que no consumen verduras y frutas presentaron un OR=1,149 (IC95%; 0,802-1,586) de no controlar los niveles de HbA1c y p=0,658 sin significancia estadística. Sin embargo, Bryce, R. et al. (2017) al participar en un programa de prescripción de frutas y verduras en un mercado agrícola en un centro de salud de dónde

65 participantes elegibles con datos biométricos completos. Se encontró una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.001$) en HbA1C (9.54% a 8.83%) (168). En otro estudio realizado por Tabesh, M; et, al. (2013), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se asocia significativamente con la ingesta de frutas y verduras ($p=0,014$), según los resultados obtenidos en este estudio, mostró que el consumo de frutas y verduras pueden reducir los niveles de HbA1c, por lo tanto, pueden ser eficaces para reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes. (169)

En un estudio transversal realizado por Sargeant en 2,678 hombres y 3,318 mujeres, la tasa de consumo de frutas, vegetales y otras verduras fue evaluado con los niveles de HbA1c y demostró que existe una relación significativa entre el consumo excesivo de frutas o verduras y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). (170)

Las frutas y las verduras son componentes esenciales de una dieta saludable, y un consumo diario suficiente podría contribuir a la prevención de enfermedades importantes.

Por lo contrario, Porter (2014) estima que la glucemia es más alta después de la comida en los ancianos en relación a los más jóvenes, como consecuencias de consumir elevadas cargas de hidratos de carbono, y esta tarda más tiempo en normalizarse, debido a acumulación de grasa visceral y abdominal y la disminución de la masa muscular. (35)

En cuanto a la alimentación de la población boliviana, esta consume en general, una gran variedad de carbohidratos y grasas en su preparación a esta se sume lo hábitos de actividad física poco frecuentes; al tabaquismo; al consumo de alcohol y a la falta de control rutinario sobre su estado de salud, contribuyen a la predisposición al desarrollo de la DM2 (30). Estos cambios en el estilo de vida pueden afectar la probabilidad de desarrollar DM2. (120)

Para Guachalla (2019) la población boliviana, tiene un riesgo de moderado a alto de DM2 por la falta de consumo diario de frutas y verduras y el sedentarismo. (63)

Los efectos de las frutas y verduras en la salud humana permitieron medir los enormes riesgos. La evidencia científica más reciente brinda un apoyo aún mayor al papel que desempeñan las frutas y verduras para ayudar a proteger contra diferentes enfermedades como la DM2, el cáncer, las enfermedades cardíacas, la hipertensión y los accidentes cerebrovasculares. Estas enfermedades son la principal causa de muerte en todo el mundo. El aumento del consumo de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de

enfermedades crónicas. (171)

Si bien el impacto del ejercicio ha sido estudiado extensamente, en esta investigación los pacientes con DM2, que no realizan ninguna actividad física tienen $OR=1,076$ ($IC_{95\%}: 0,671 - 1,760$), de no controlar HbA1c y $p = 0,760$ sin significancia estadística, resultado que coincide con Andra H. y col. (2006). Al realizar el estudio de la efectividad del ejercicio aeróbico supervisado en el nivel de hemoglobina glucosilada en pacientes DM2 sedentarios, no se encontró correlación significativa entre la HbA1c y el cambio de capacidad aeróbica. (172)

Umpierre et al. (2013), revelan que la práctica de más de 150 minutos semanales de entrenamiento se relaciona con un descenso mayor de HbA1c (un 0,89% en comparación con un 0,36% en aquellos que efectúan menos de 150 minutos semanales) (173). En un metaanálisis posterior, Umpierre D, y Ribeiro P. (2013), asociaron la adición de una sesión semanal de entrenamiento aeróbico con una disminución del 0,39% añadida a los valores de HbA1c. (174)

Por otro lado, se ha estudiado el efecto de una actividad física básica como caminar con los niveles de HbA1c. Qiu et al. (2014) encontró un descenso de HbA1c del 0,58% siempre y cuando se utilice en programas estructurados y supervisados. El consejo de caminar fuera de un programa estructurado no se relaciona con disminución de los niveles de HbA1c. (175)

El ejercicio o actividad física mejora el control metabólico, logra reducciones en el nivel de hemoglobina glucosilada del 10 al 20% en relación con la basal, (176), (177). En la actualidad, existe consenso de expertos y organizaciones internacionales de salud en considerar al ejercicio como elemento básico en el tratamiento de la DM2. (178)

El ejercicio físico habitual se asocia a un mejor estado de salud, pero no siempre mejora los niveles de glucosa en sangre. En aquellas personas con DM2, que habitualmente presentan sobrepeso, el ejercicio físico regular se ha demostrado beneficioso en el control metabólico, reduciendo los niveles de hemoglobina glucosilada. Por lo tanto, el realizar una actividad física constante es de gran importancia ya que constituye una herramienta terapéutica en los pacientes con DM2.

Los casos de obesidad se atribuyen a factores conductuales que modifican los patrones de alimentación y actividad física. Sin embargo, la obesidad infantil representa riesgos

importantes para los individuos afectados, ya que favorece la aparición temprana de alteraciones metabólicas crónicas como DM2 (7) (70).

El riesgo de desarrollar DM2 aumenta por la falta de actividad física, más aún en mujeres con DMG previa o síndrome de ovario poliquístico (33).

Finalmente, en el libro "Secretos de la diabetes", los adultos mayores con diabetes deberían hacer ejercicio; el ejercicio que incluye entrenamiento aeróbico y de resistencia, además las rutinas de ejercicio deben individualizarse según las capacidades y la salud general del paciente. (66)

La influencia que tiene el tabaquismo en la población con diabetes ha sido investigada desde hace años y está comprobado el daño que puede ocasionar. En el presente estudio el hábito fumar o tabaquismo en los pacientes diabéticos tienen una probabilidad de no controlar el nivel HbA1c, de OR=1,041 (IC95%: 0,719-1,508) y $p=0,832$ sin significancia estadística. Similar resultado encontró González R., et al., (2015). de 42 fumadores (25 en el grupo normoglucémico; 59,5%), sin diferencia significativa entre los grupos $p>0,05$. (158), mientras que Sabine E. et.al. (2016) analizaron datos del Registro de Cambio de DM1 en los Estados Unidos y la Prospective Diabetes Registro de Seguimiento en Alemania y Austria. En total, el estudio incluyó 20.405 adultos con DM1. Se buscó determinar la asociación entre el fumar y los resultados metabólicos, con los participantes definidos como fumadores si fumaban al menos un cigarrillo por día. Los otros grupos incluyeron ex fumadores y no fumadores. En ese estudio se encontró que los que fumaban tenían niveles significativamente más altos de HbA1c en comparación con los no fumadores. (179)

Los fumadores diabéticos tienen tres veces mayor probabilidad de morir debido a una enfermedad cardiovascular que los diabéticos no fumadores. Existen múltiples revisiones que concluyen que fumar aumenta la resistencia a la insulina, empeora el control de la DM, e inclusive puede inducir la enfermedad. (180)

Además, fumar tiene un efecto multiplicador cuando se combina con HTA e hipercolesterolemia (48) pueden causar complicaciones de salud graves, como la diabetes, enfermedad cardíaca, insuficiencia renal, retinopatía y neuropatía periférica de las piernas, los pies y los dedos del pie. (143)

Se ha observado una estrecha relación entre el tabaquismo crónico y las complicaciones microvasculares diabéticas. Diversos estudios revelan posibles mecanismos que pueden

explicar el papel del tabaquismo en la progresión de la nefropatía diabética. (181)

Las personas que fuman y presentan diabetes, deberán dejar de fumar debido a que beneficiará su salud inmediatamente. Las personas con diabetes que dejan de fumar pueden controlar de mejor manera sus niveles de azúcar en la sangre. (182)

El aumento del IMC en personas se asocia directamente con un aumento de la enfermedad metabólica, como la DM2. Los resultados obtenidos reflejan que los pacientes diabéticos con $IMC \geq 25$ kg/m² tienen $OR=1,093$ (IC95%: 0,720-1,658) veces de riesgo para no controlar los niveles de HbA1c, $p=0,678$ sin significancia estadística. Resultado que contradice al estudio realizado por González R., et al., Cuba (2015) donde el $IMC \geq 25$ kg/m² en el grupo hiperglucémico con 90 pacientes de 159 (56,6%; $p=0,000$). El sedentarismo estuvo presente en 142 pacientes, de ellos 79 en el grupo hiperglucémico (55,6%; $p=0,005$) encontró significación estadística (87). Según Pallares E. y Vargas D. Ecuador (2017). Por cada 5 puntos que aumenta el IMC hay 1.15 veces la probabilidad de estar mal controlados con un $OR= 1.10$ con IC 95% (0,70 -1,89). (183)

La revisión de la literatura evidencia como la mayoría de los diabéticos referidos presentan obesidad ($IMC \geq 30$) con cifras variables del 84% (184), del 74,2% (166), del 32% (185) o del 24,2% dándose porcentajes de sobrepeso del, del 51,6% (186), del 31% (185), o del 15% (166); la apreciación de normopeso varía entre el 21,18% (185), el 16% (184) y el 10,8% (166)

Se conoce que un $IMC > 25$ kg/m² es un alto valor predictivo de riesgo para la salud, mismo que tiene al correlacionarse con la aparición de complicaciones en individuos con DM2, también se ha encontrado que la pérdida del 5% o más del peso corporal logra cambios pequeños pero significativos en la concentración de la hemoglobina glucosilada. Por lo que, el control del peso corporal es muy importante para los adultos con diabetes, para mejorar los resultados y evitar morbilidades. (187) (188)

El sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de que una persona adquiera DM2. Si una persona ya tiene DM2 y aumenta de peso será aún más difícil para él o ella controlar su nivel de azúcar en la sangre.

La obesidad, si bien es un factor de riesgo ampliamente conocido para diabetes, cobra una mayor importancia en la DM2 de inicio en paciente joven, donde la proporción de personas obesas es mayor a la presente en diabéticos de inicio más tardío

Por otro lado, la obesidad afecta a todas las etapas de la vida de las mujeres, la DM acompañada con obesidad es más difícil de tratar (137). Esta condición se atribuye a factores conductuales que modifican los patrones de alimentación y actividad física. (70)

Como consecuencia del incremento en el consumo de alimentos y bebidas con alta densidad calórica, e inactividad física a incremento en la prevalencia de la obesidad y en la mayoría de los países latinoamericanos, más del 40% de los adultos tienen un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 25 kg/m².

Por lo que las personas están en riesgo de padecer prediabetes, DM los que tienen: “sobrepeso u obesidad, tienen 45 años o más, tienen un padre, hermano o hermana con DM, no son físicamente activos y también los que tienen problemas de salud como presión arterial alta y colesterol alto”. (116)

En relación a la HTA en los pacientes con DM2, los hipertensos presentan un OR=1,156 (IC95%: 0,807 – 1,656), pero no controla el nivel HbA1c y p=0.429, sin significancia estadística, resultado que contradice con el estudio de Arango G. (2007), que mediante análisis de Chi cuadrado probó la relación entre la variable HTA y la variable diabetes resultando una relación significativa (p=0,000), como (116). De igual manera González R., et al., (2015), en 70 pacientes hipertensos 46 son hiperglucémico (65,7%; p=0,001); portadores de hiperlipoproteinemia 101 pacientes, con predominio en el grupo hiperglucémico (72,3%; p=0,000) y con antecedentes de ECV 11 casos, de ellos 9 (81,8%; p=0,027) en este mismo grupo; existió diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. (158)

En el estudio de García F. en España en la investigación de la hemoglobina glucosilada en el control de la DM en un centro de atención primaria. Tenerife – España (2015), en la revisión de 118 pacientes destaca la mayor asociación de diabetes con hipertensión e hipercolesterolemia y con determinada patología CV (189). Diferentes estudios señalan una asociación de diabetes e HTA (185), (186) con valores en torno al 60-70%, siendo más frecuente dicha hipertensión y accidentes vasculares en casos de obesidad. (184)

Ros, J (2016), del 40 al 60% de los pacientes diabéticos suelen sufrir también hipertensión. Mientras que las personas con hipertensión tienen un incremento del 50% del riesgo de padecer DM2. Además, las causas de ambas dolencias dependen de factores tanto genéticos como ambientales. (190)

En pacientes con DM2, la HTA puede presentarse en el diagnóstico o incluso antes de desarrollarse y a menudo se asocia a la obesidad (142). La prevalencia de HTA en los pacientes con DM2 es 1,5-2 veces superior que en pacientes no diabéticos. Por otra parte, los hipertensos tienen un riesgo 2,5 veces superior de desarrollar DM2 (191). Esta puede causar progresivamente complicaciones crónicas de la DM (139) y se atribuye a una mayor posibilidad de tener resistencia a la insulina (141).

Aunque se ha demostrado que el nivel de HbA1C está asociado con el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en adultos con y sin diabetes, la relación correspondiente con la hipertensión establecida ha sido menos estudiada. Según un metaanálisis, los niveles de HbA1c correspondientes a la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular más bajas oscilan entre el 6,0 % y el 8,0 % en pacientes que padecen diabetes, mientras que entre el 5,0 % y el 6,0 % en los no diabéticos. Específicamente, parece haber un aumento en la mortalidad por todas las causas cuando los niveles de HbA1c son superiores al 8,0 % o inferiores al 6,0 % en personas con diabetes, mientras que los umbrales son del 6,0 % y el 5,0 % en los no diabéticos (192)

Los pacientes con DM2 con un perímetro de cintura alto tienen OR= 1,288 (IC95%: (0,744–2,229) veces, más para no controlar los niveles de HbA1c, no presenta significancia estadística $p=0,366$. Sin embargo, Gallart T. (2017) a través de un análisis de correlación, encontró una correlación positiva significativa entre el cambio en concentración de hemoglobina glucosilada y perímetro de cadera ($p=0,047$), a menor diámetro de cadera, menor concentración de hemoglobina glucosilada (193). De igual manera Yoshida D. y et col. (2009), en el estudio realiza de la circunferencia de la cintura, índice de masa corporal y hemoglobina glucosilada en hombres y mujeres japoneses. La circunferencia de la cintura se asoció positivamente con las concentraciones de HbA1c. ($p<0,05$). (194)

Un perímetro de cintura elevado está estrechamente relacionado con un mayor riesgo de padecer ECV y DM2. Además, la circunferencia abdominal refleja el contenido de grasa visceral, se lo considera mejor indicador que el IMC para el riesgo de aparición de DM2. (131)

La circunferencia de la cintura, marcador de obesidad abdominal, constituye en la mujer de edad mediana un grave problema de salud. Otros autores reportan su elevada

frecuencia, tanto en el ámbito internacional como nacional, algunos muy por encima de la encontrada en esta investigación, como es el caso de estudio realizado en el Policlínico Tamayo, en la Habana Vieja, muestra más del 70% de las mujeres con aumento del perímetro abdominal, en grupos de edades entre 40 y 64 años (195).

Un perímetro de cintura elevado con un exceso de grasa visceral está estrechamente relacionado con un mayor riesgo de padecer ECV y DM2 (5). Además, la circunferencia abdominal refleja el contenido de grasa visceral, se lo considera mejor indicador que el IMC para el riesgo de aparición de DM2. (131)

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- 1) De 600 pacientes con DM2, del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” de la Caja Nacional de Salud del Municipio de Sucre, en el período comprendido entre agosto 2017 a marzo de 2018, se evidenció que el 62,3% (374) de los pacientes resultaron con valores de glicemia ≥ 126 mg/dl; mientras que el 64,7% (388) de los pacientes presentaron mal control metabólico de HbA1c $\geq 6,5\%$ y se obtuvo una correlación positiva entre la glucosa y HbA1c de 0,615 y están asociadas en sentido directo.
 - La concentración de HbA1c, es directamente proporcional a la concentración media de glucosa durante un periodo de tiempo de 60-120 días, equivalente a la vida media de los eritrocitos, proporcionando una información objetiva y fiable acerca del control de la glucosa a largo plazo en pacientes diabéticos.
- 2) En lo relativo a los factores de riesgo en los pacientes con DM2 se destaca: que es el sexo femenino con un 67,3% (404) que presenta DM2, con respecto al grupo etáreo la enfermedad aparece en adultos y es más frecuente a medida que avanza la edad, fueron los $>$ de 65 años los que presentaron la $>$ frecuencia con 282 pacientes que corresponde a 47,0%.

En lo concerniente a antecedentes familiares el 58,5% (351) de participantes del estudio no presentan antecedentes familiares. Con referencia al consumo de frutas y verduras el 92,2% (553) no tienen el hábito de consumo diario. La actividad física estuvo representada con un 85,5% (513) de pacientes que no realizan ejercicio físico diario. Con respecto al consumo de tabaco, el 71,2% (427) de pacientes con DM2 no fuman. En referencia al IMC, el 59,2% (355) presentan sobrepeso. La HTA estuvo representada con 50,0% (300) de pacientes con hipertensión moderada. Finalmente, el perímetro de cintura representó el 80,7% (484) para la categoría alto.

- Analizando los factores de riesgo y la HbA1c, se pudo evidenciar que 212 pacientes que corresponde al 35,3% del total de pacientes estudiados presentaron valores inferiores a 6,5%, disminuyendo la probabilidad de desarrollar las complicaciones microvasculares y macrovasculares debido a que son pacientes que cumplen con una dieta saludable, realizan ejercicio y no fuman.

- 3) La asociación entre los factores de riesgo de pacientes con DM2 y el control del nivel de la HbA1c reporta, el mayor riesgo y con significancia estadística para el grupo etareo: ≥ 45 años de edad, este grupo de pacientes tienen una probabilidad de no controlar su nivel de HbA1c de $OR=3,434$ veces más en relación a los pacientes con una edad < 45 años, es decir ser un paciente diabético ≥ 45 años es un factor de riesgo, (IC: 2,122 - 5,555) y $p=0,000$.
- Los pacientes expuestos; sexo masculino, con antecedentes familiares, no consumir frutas y verdura, sin actividad física, fumadores, con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, con hipertensión y perímetro de cintura de normal a alto presentan riesgo $OR > 1$ de no controlar el nivel de HbA1c y no presentaron significancia estadística $p > 0,05$.
 - En la presente la investigación, se evidencia claramente que no existe un buen control de la DM2, ya que los valores reportados de la HbA1c están con valores elevados a $\geq 6,5\%$ y el grupo etario mayores de 45 años de edad presentó asociación clínica y significancia estadística ($OR < 1$, $p < 0,05$), las variables: sexo, antecedentes familiares, consumo de frutas y verdura, actividad física, tabaquismo, IMC, hipertensión y perímetro de cintura, desde el punto de vista clínico deben ser tomados en cuenta para mejorar el control de la HbA1c en los pacientes diabéticos.

5.2 Recomendaciones

- En la atención médica a los pacientes diabéticos la determinación de HbA1c es cada vez más empleada en los programas de aseguramiento de la calidad: los cuales se basan en la documentación y frecuencia con la que miden la HbA1c a los pacientes, la proporción de pacientes con valores de HbA1c inferiores/superiores a un objetivo específico tales como diagnóstico y control de pacientes y realización de modificaciones terapéuticas.
- En el caso de la HbA1c no hay que perder de vista las recomendaciones del Comité de Expertos Internacionales y la ADA en el sentido de que, para que la prueba pueda ser utilizada como criterio diagnóstico y de control, debe ser realizada en un laboratorio clínico que utilice instrumentos y reactivos certificados por el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP, por sus siglas en inglés) y estandarizados de acuerdo con las especificaciones del DCCT.

Los laboratorios con los avances en la instrumentación y estandarización, y la precisión en la medición de la HbA1c, deben realizar los cambios necesarios para

alcanzar las metas de desempeño analítico, participando activamente en programas de calidad a nivel nacional e internacional para cumplir requerimiento de los organismos internacionales, como es la instrumentación y los materiales utilizados certificados por el NGSP y estandarizados según las especificaciones del DCCT.

- Debido a que los métodos cromatográficos se subdividen en dos grandes grupos diametralmente diferentes: la cromatografía de columna método utilizado que tiene algunas limitaciones y la cromatografía líquida de alta eficiencia/eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés) método que fue utilizado por el DCCT y se convirtió en el método de referencia considerado como el “Gold Standard” para la determinación cuantitativa de HbA1c en sangre entera pero que presenta el inconveniente de tener un alto costo de los equipos y su funcionamiento solo pueden soportar los laboratorios grandes o instituciones de investigación, que resulta inaccesible en nuestro medio, se sugiere implementar otra metodología dándole la importancia a lo que es cuantificar correctamente la HbA1c, utilizar otros métodos de diagnóstico o de control (por ejemplo, Prueba inmunoelectroquímica, método turbidimétrico, inmunofluorescente, métodos inmunológicos).
- Un ensayo cuantitativo para la HbA1c en sangre que requiere 1 ul de sangre mediante punción en el dedo o punción venosa que consiste en un analizador DCA Vantage que contiene cartuchos fáciles de utilizar y ayuda a supervisar el control glucémico y acelera y simplifica las pruebas, proporcionando resultados del paciente precisos y clínicamente relevantes que no requieren ningún cálculo adicional y permiten realizar el seguimiento del control glucémico para mejorar el flujo de trabajo en el laboratorio, puede usarse como una prueba previa a análisis más completos.
- Debido a que la Academia Nacional de Bioquímica Clínica según sus criterios establecidos trata de reducir el efecto de la glucólisis que existe en el tubo de recolección, en el que el tiempo desde que se recolecta la muestra hasta la centrifugación es un punto crítico, dado que existe consumo de glucosa en sangre, por el cual los valores de glucosa pueden disminuir en promedio entre 5 a 7% por hora, las muestras deben ser centrifugadas inmediatamente y la glucosa medida antes de las 2 horas, sugerimos realizar la prueba de glucosa en plasma y no en suero, porque en el plasma no tendríamos el consumo de glucosa y los resultados más precisos y exactos en un momento determinado.
- Puesto que la DM2 es una enfermedad que puede actuar de manera silenciosa por

muchos años, en la que la persona puede presentar niveles altos de glucosa dañando los tejidos incluso, sin manifestar ningún tipo de síntoma, puede ocasionar serias consecuencias y muchas de ellas pueden evitarse mediante el diagnóstico precoz; es recomendable el screening mediante el control periódico de diabetes y factores de riesgo en adultos asintomáticos, como sugiere la Asociación Americana de Diabetes al menos cada 3 años y anualmente en personas con prediabetes, estos controles deberán realizarse mediante análisis oportuno de laboratorio.

- En todos los países, según propuesta de la ADA, pacientes estables y compensados deben realizar la determinación de HbA1c 2 veces al año, en aquellos inestables o con tratamiento insulínico intensificado recomienda efectuarla cada 3 meses. La presencia de alguno de los factores de riesgo mencionados en esta tesis en individuos adultos arriba de 35 años, precisa iniciar un rastreo más temprano; también deben someterse a un examen de glicemia anual, para prevenir el riesgo de desenvolver tanto pre-DM como DM2.
- Debido a que en nuestro medio no hay estudios del control metabólico y cuantificación de la HbA1c, esta tesis es el inicio de un plan de investigación, constituyéndose en una base para futuros proyectos que consideren inicio, secuencia y seguimiento en todas las etapas de la HbA1c. Siendo este un estudio transversal (inicial) podría futuramente usarse el estudio de casos y controles para establecer una mejor eficiencia del control de la enfermedad.
- Se deben implementar acciones correctivas en la población asegurada que asiste al Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” de la Caja Nacional de Salud del Municipio de Sucre (especialmente educativas, y orientadas hacia una mejor alimentación y mayor actividad física) en colaboración con las autoridades y la sociedad para intentar disminuir enfermos con DM2.
- Considerando que los principales factores de riesgo en la población estudiada son modificables y existen intervenciones efectivas que eviten el riesgo de complicaciones de DM2, como el cambio en el estilo de vida (alimentación saludable y actividad física), sería importante realizar talleres educativos y campañas de detección con el fin de realizar un diagnóstico precoz y/o prevenir la DM2.
- Fortalecer las políticas educativas a nivel inter institucional de salud a través de campañas aumentando la concienciación a la población sobre la DM2, el riesgo que ésta conlleva y la importancia de conocer los factores de riesgo.

- Al personal de salud, concientizar que cuando se detecte algún factor de riesgo de DM2 en un paciente, se realice el seguimiento del mismo.
- Difundir los resultados obtenidos en el estudio, con el propósito de socializarlos y de esta forma, tomar las medidas técnico administrativas para minimizar la exposición a factores de riesgo asociados al control de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos.
- Realizar estudios más profundos, en la población asegurada del Hospital Obrero N° 6 “Dr. Jaime Mendoza” donde reciba información sobre la DM2 y el grado de afectación que produce.
- La implementación de programas multidisciplinarios para todos los niveles de atención a los pacientes diabéticos y la realización de estudios epidemiológicos sobre el perfil y caracterización de estos individuos deben ser estimulados a fin de planificar intervenciones más eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orrego A. Endocrinología. 7th ed. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones Biológicas CIB; 2012.
2. Gutiérrez C, Parrao F, Rinaldi F, Novik V. Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena. Rev. Chil Endo Diab 2021; 14(2): 90-94). [Internet].; 2021 [citado 02 noviembre 2021]. Disponible en: http://revistasoched.cl/2_2021/6.pdf.
3. García M, Durruty P. Diabetes Mellitus. 3rd ed. Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda; 2015.
4. Wiebea J, Wägnera A, Novoa F. Genética de la Diabetes Mellitus. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria. [Internet].; 2011 [citado 02 Noviembre 2021]. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-genetica-diabetes-mellitus-articulo-X2013757511002452>.
5. ALAD. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. [Internet].; 2019 [citado 10 Octubre 2021]. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf.
6. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013 Jan. [Internet].; 2013 [citado 12 Diciembre 2021]. Disponible en: DOI: 10.2337/DC13-S067.
7. Uyaguari G, Mesa I, Ramírez A, Martínez P. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus 2. [Internet].; 2021 [citado 25 Octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i10.79>.
8. Medlineplus. Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c). [Internet].; 2018 [citado 29 Octubre 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/a1c.html#:~:text=La%20prueba%20de%20hemoglobina%20glicosilada,diabetes>

%20para%20hacer%20un%20diagn%C3%B3stico.

9. Unidad Médica Angloamericana. Control de la diabetes: sistemas de monitorización continua de glucosa. [Internet].; 2019 [citado 29 Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.unidadmedica.com/blog/sistema-de-monitorizacion-continua-de-glucosa-control-diabetes/amp/>.
10. Escribano J, García J, Díaz M. Glucohemoglobina HbA1c. Primera parte: conocerla. [Internet].; 2010 [citado 29 Octubre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2009.11.005>.
11. Rojano E. Sistema de reporte de resultados de HbA1c trazables al sistema de la IFCC: unidades nuevas para evaluar y apreciar. Volumen 33 No. 3 Julio-Septiembre 2008. p. 91-93. [Internet].; 2008 [citado 29 Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2008/bq083a.pdf>.
12. Guanqun C, Yue Z, Liying C. Papel y factores de riesgo de los niveles de hemoglobina glicosilada en la detección temprana de enfermedades. [Internet].; 2021 [citado 12 Septiembre 2023]. Disponible en: DOI: 10.1155/2021/6626587.
13. OMS. Diabetes. [Internet].; 2021 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=En%20abril%20de%202021%2C%20la,de%20ingresos%20bajos%20y%20medianos>.
14. Gallardo I. Diabetes. [Internet].; 2022 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/medicina-interna/diabetes.html>.
15. IDF. Atlas de la Diabetes de la FID. Séptima Edición 2015. [Internet].; 2015 [citado 12 Octubre 2020]. Disponible en: https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF_Atlas_2015_SP_WEB_oct2016.pdf.
16. IDF. Atlas IDF 10º Edición. [Internet].; 2021 [citado 2022 Noviembre 05]. Disponible en: https://fndiabetes.org/wp-content/uploads/2022/01/IDF_Atlas_10th_Edition_2021-comprimido.pdf.

17. Brutsaert E. Diabetes mellitus. [Internet].; 2022 [citado 14 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-hormonales-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-otros-trastornos-del-metabolismo-de-la-glucosa-sangu%C3%ADnea/diabetes-mellitus>.
18. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. Todo acerca de la A1c. [Internet].; 2019 [citado 14 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/living/a1c.html>.
19. Rojas R, Abreu K, Aguilar C, et al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. [Internet].; 2018 [citado 13 Septiembre 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/8566>.
20. Ministerio de Salud y Deportes. Salud realiza acciones de promoción, prevención y control de la diabetes. [Internet].; 2018 [citado 20 Septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/es/3574-feria-diabetes-lpz>.
21. FILAC. Proyecto piloto. Promoción y prevención de la diabetes mellitus en poblaciones indígenas de Bolivia. [Internet].; 2018 [citado 20 Septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.filac.org/wp-content/uploads/2021/02/Armado-Diabetes-publicacion-1.pdf>.
22. INE. En 2016 se registraron 138.124 casos de diabetes. [Internet].; 2017 [citado 20 Septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.ine.gob.bo/index.php/en-2016-se-registraron-138-124-casos-de-diabetes>.
23. SNIS. En Bolivia se incrementa casos de Diabetes Mellitus y el Ministerio de Salud busca mejorar diagnóstico de la enfermedad. [Internet].; 2017 [citado 20 Septiembre 2022]. Disponible en: www.minsalud.gob.bo/es/2703-en-bolivia-se-incrementa-casos-de-diabetes-mellitus-y-elministerio-de-salud-busca-mejorar-diagnostico-de-la-enfermedad-2.
24. Campuzano G, Latorre G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio, Volumen 16, Números 5-6, 2010. [Internet].;

- 2010 [citado 10 Abril 2019]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl1105-6b.pdf.
25. Maderuelo M. Diabetes y calidad de vida: la prioridad de 2022. [Internet].; 2022 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.newmedicaleconomics.es/en-profundidad/diabetes-y-calidad-de-vida-la-prioridad-de-2022/#:~:text=En%20el%20mundo%2C%20cerca%20de,seg%C3%BAn%20sus%20siglas%20en%20ingl%C3%A9s.>
26. Making Diabetes Easier. Panorama mundial de la diabetes en 2021. [Internet].; 2021 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: www.makingdiabeteseasier.com/es/diabetes-explicada/diabetes/panorama-mundial-diabetes-2021.
27. RETS. Nuevo pacto mundial tiene como objetivo reducir las muertes por diabetes e impulsar el acceso a la insulina. [Internet].; 2021 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <http://www.rets.epsjv.fiocruz.br/es/noticias/nuevo-pacto-mundial-tiene-como-objetivo-reducir-las-muertes-por-diabetes-e-impulsar-el>.
28. OMS. Diabetes. [Internet].; 2022 [citado 26 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
29. Pérez G. Factores de riesgo del pie diabético en pacientes de consultorio externo de servicio de medicina interna del “Hospital La Paz” enero-agosto 2013. 2013. Tesis Mgísters cientiarum Universidad Mayor de San Andrés Facultad de Medicina, Nutrición Tecnología.
30. Calle G. Hay más de 160 casos nuevos de diabetes al día en Bolivia. La Paz, Bolivia: La Razón. [Internet].; 2014 [citado 10 Diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.la-razon.com/sociedad/2014/10/17/hay-mas-de-160-casos-nuevos-de-diabetes-al-dia-en-bolivia/>.
31. Gonzalez J. 101 Secretos para una vida sana. 54p. 1st ed. Argentina: Asociacion Casa Editora Sudamericana; 2015.

32. Soria M. Determinación del valor promedio de hemoglobina glucosilada (HbA1c), como referente de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes Mellitus tipo II, Servicio de Laboratorio del Hospital "La Paz", Agosto - Diciembre 2016. [Internet].; 2016 [citado 20 Octubre 2022]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/pdf/riis/v11n28/v11n28_a8.pdf.
33. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. Volume 45, Supplement 1, January 2022. [Internet].; 2022 [citado 11 octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
34. Almaguer A, Soca P, Será C, Mariño L. Actualización sobre diabetes. [Internet].; 2012 [citado 21 Septiembre 2022]. Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed///507>.
35. Porter R, Kaplan J, Lynn RRM. The Merk Manual Professional. 19th ed. España: Panamericana; C2014.752; 2014.
36. Henry J. Laboratorio en el Diagnostico Clinico. 20th ed. España: Marban; 2010.
37. Lemos M. Exámenes de laboratorio para diagnóstico de diabetes. [Internet].; 2021 [citado 22 Octubre 2022]. Disponible en: www.tuasaude.com/es/diagnostico-de-la-diabetes/.
38. Díaz E. Determinación de la hemoglobina glicosilada en el control de la diabetes Caja Petrolera de Salud en trimestres de enero - marzo y junio - agosto, gestión 2009. [Internet].; 2009 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/xmlui/bitstream/handle/123456789/20389/TN-1071.pdf?sequence=1>.
39. Seguí M, Barrot J, Carramiñana F, Carretero E. Los Standards of Medical Care in Diabetes 2021, Resumen redGDPS (ADA 2021). [Internet].; 2021 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2021-resumen-redgdps-ada-2021>.

40. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. [Internet].; 2012 [citado 24 Junio 2023]. Disponible en: DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
41. Kupfer R.O. Pré-diabetes sempre vira diabetes?. [Internet].; 2021 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://saude.abril.com.br/coluna/com-a-palavra/o-pre-diabetes-sempre-vira-diabetes/>.
42. MayoClinic. ¿Qué es la resistencia a la insulina? Explicación de un experto de Mayo Clinic. [Internet].; 2018 [citado 22 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/prediabetes/symptoms-causes/syc-20355278>.
43. Jovanovic L, Ch P. La utilidad clínica de la hemoglobina glicosilada. [Internet].; 1981 [citado 12 Septiembre 2023]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90770-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90770-1).
44. Lapić I, et al. Haemoglobin A1c-Based Screening for Prediabetes and Diabetes Mellitus: A Multi-Center Study in Croatian Adult Population. *Biochemia Medica* 32(1):010903. 2022.
45. Moreno P, García G, Gallego M, M C. Control Del Diabético Tipo 2 En Atención Primaria Utilizando Un Dispositivo de Medición Capilar de Hemoglobina Glucosilada. *Medicina General y de Familia* 8(4):146–50. .
46. Conget I. Diabetes y enfermedades cardiovasculares (I) Diagnostico, clasificación y patogenia de la DM, *Endocrinología y Diabetes Hospital Clínico Universitario de Barcelona*. [Internet].; 2022 [citado 25 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/?ref=596100180,day>.
47. Boron F, Boulpaep E. *Fisiología Médica*. Barcelona. 3rd ed. Barcelona, España: Elsevier; 2017.
48. Robbins. *Patología Humana*. 10th ed. España: Elsevier; 2017.

49. López M, Valdés S, Soriguer F. GLP-1. Generalidades e interacción incretinas-nutrientes. *Revista Clínica Española* Vol. 207. Num 10. [Internet].; 2007 [citado 5 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-glp-1-generalidades-e-interaccion-incretinas-nutrientes-articulo-13111548>.
50. MayoClinic. Diabetes. [Internet].; 2018 [citado 16 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/diabetes/symptoms-causes/syc-20371444>.
51. Boulton A. The diabetic foot-An update. *Foot Ankle Surg.* 2008;(14:120-24).
52. ADA. Position Statement: Preventive Foot Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;(27(Suppl): S63-S64).
53. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV). Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie diabético. [Internet].; 2011 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: https://seq.es/seq/0214-3429/24/4/diabetico_esp.pdf.
54. ADA. Clinical Practice Recommendations. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;(23(Supl 1):55).
55. Mediavilla J. Complicaciones de la Diabetes Mellitus. Diagnóstico y Tratamiento. [Internet].; 2001 [citado 16 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359301739317>.
56. Sousa M, Costa Ade L, Roncalli A. Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;(77:145-52).
57. Stulberg D, Tovey D. Common hyperpigmentation disorders in adults: Part II. Melanoma, seborrheic keratoses, acanthosis nigricans, melasma, diabetic dermopathy, tinea versicolor, and postinflammatory hyperpigmentation. *Am Fam Physician.* 2003;(68:19).

58. MayoClinic. Acantosis Nigricans. [Internet].; 2019 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acanthosis-nigricans/symptoms-causes/syc-20368983>.
59. Sesmilo G. ¿Afecta la edad en que se diagnostica la diabetes mellitus tipo 2 al control de esta? [Internet].; 2020 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.endocrino.cat/es/blog-endocrinologia.cfm/ID/13970/ESP/-afecta-edad-que-se-diagnostica-diabetes-tipo-mellitus-tipo-2-control-esta-.htm>.
60. Girona E. Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes que asisten al laboratorio del Hospital Obrero Nro. 1 de la Caja Nacional de Salud, desde junio de 2007 a mayo de 2008. [Internet].; 2008 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/628/TN-1024.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
61. Clavijo A. Grado de conocimiento de la Diabetes Mellitus en la población de barrio "Quijarro" en la provincia Cercado del Departamento de Cochabamba. [Internet].; 2011 [citado 13 diciembre 2018]. Disponible en: www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332011000100006.
62. Herrera S, Cuellar J. Detección del riesgo de diabetes a través de hemoglobina glicosilada Hb1c y la prueba de tolerancia oral a la glucosa comunidad Chapaco Provincia Ichilo –Santa Cruz. Revista Boliviana. [Internet].; 2015 [citado 08 diciembre 2018]. Disponible en: www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S8888-88882015000200006&script=sci_arttext.
63. Guachalla S. Estudio de prevalencia de diabetes y frecuencia de factores de riesgo en personas de 20 a 45 años de la ciudad de La Paz que asisten al Laboratorio de Práctica Preprofesional de la Carrera de Bioquímica de la UMSA durante la gestión 2018. [Internet].; 2019 [citado 12 octubre 2022]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/25263/T-1991.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

64. Gerstein H, Santaguida P, Raina P, Morrison K, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007.
65. De Fronzo R, Abdul M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes; impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011;(108:3B-24B).
66. McDermott M, Trujillo J, PharmaD.. *Secretos de Diabetes.* 1st ed.: Elsevier, Inc; 2022.
67. Serrano M., et c. Incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia.* 1990;(33: 422-424).
68. IDF. *Diabetes Atlas. New estimates for 2012 of diabetes prevalence, mortality, and healthcare expenditures. Update.5th ed.* 2012. [Internet].; 2012 [citado 04 Diciembre 2021]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
69. Tylor K, Heneghan C, Farmer A, Fuller A, Adler A, Aronson J, et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. Primary Care Database. *Diabetes Care* 2013. [Internet].; 2013 [citado 04 Diciembre 2021]. Disponible en: doi: 10.2337/dc12-1513.
70. Harrison T, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. *Principios de Medicina Interna.* 19th ed.: McGraw-Hill Medical; 2017.
71. Schauer P, Kashyap S, Wolski K, Brethauer S, Kirwam J, Pothier C, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;(366: 1567-76).
72. Dixon J, O'Brien P, Playfair J, Chapman L, Schachter M, Skinner S, et al.

Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;(299:316-23).

73. Pérez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2009; 20(5) 565 - 571]. [Internet].; 2009 [citado 26 Septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-X0716864009322743>.
74. OMS, OPS. Pacto Mundial contra la Diabetes Implementación. [Internet].; 2021 [citado 10 octubre 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54682/opsnmhmv210017_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
75. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;(28:88-136).
76. Abuissa H, Jones P, Marso S, Keefe J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of Type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;(46:821-826).
77. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention.. *Diabetic Medicine*. 2007;(24:451-463).
78. Endocrine Society and Hormone Health Network. Guía de bolsillo sobre el monitoreo continuo de glucosa. [Internet]. 2020 [citado 12 Octubre 2022]. Disponible en: https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/living-with-diabetes/guides/pocket_cgm_guide_spanish.pdf?sfvrsn=2.
79. Sefap. Medidores continuos de glucosa: Qué, Quién, Dónde, Cuándo, Cómo, Para qué, Por qué. [Internet].; 2020 [citado 12 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.sefap.org/2020/02/26/medidores-continuos-de-glucosa-que-quien-donde-cuando-como-para-que-por-que>.

80. Goicoechea I. Medidor continuo de glucosa (CGM/FGM): qué es y qué beneficios tiene. [Internet].; 2020 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://diabetes.sjdhospitalbarcelona.org/es/diabetes-tipo-1/consejos/medidor-continuo-glucosa-cgmfgm-beneficios-tiene>.
81. Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL). Sistema de infusión continua de insulina con sensor de glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo. [Internet].; 2021 [citado 13 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-16-infusor-insulina-marzo-2021.pdf>.
82. Asociación Diabetes Madrid. Conoce tu Hemoglobina antes de irte de vacaciones. [Internet].; 2022 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/15-de-junio-2022-hemoglobina-verano/>.
83. Jenkins M, Ratnaike S. Capillary electrophoresis of hemoglobin. *Clin Chem Lab Med.* 2003;(41: 747-754).
84. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J.* 2010.
85. Peterson K, Pavlovich J, Goldstein D, Little REJ, Peterson C. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem.* 1988;(44: 1951-1958.).
86. Lu L, Pu L, Xu X, Zhang Q, Zhang R, Zhang J. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2007;(40: 810-816).
87. Armbruster D. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem.* 1987;(33: 2153-2163).
88. Lim H. Fructosamine and diabetes. *Singapore Med J.* 1988;(29: 541, 543.).

89. Doery J, RJ, Healy D, Bishop S, Tippett C. Fructosamine in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;(162: 1635-1636.).
90. Bunn H, Haney D, Kamin SGK, Gallop P. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest.* 1976;(57: 1652-1659.).
91. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000. 2000;(321: 405-412.).
92. Cheung N, Mitchell P, Wong T. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;(376: 124-136).
93. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care.* 1995;(18: 440-447.).
94. Weykamp C, John W, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson J. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem.* 2008;(54: 240-248.).
95. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. [Internet].; 2010 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc10-S011>.
96. Hanas R, John G. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2010. 2010;(33: 1903-1904.).
97. Borg R, Kuenen J, Carstensen B, Zheng H, Nathan D, Heine R. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes* 2010. 2010;(59: 1585-1590).
98. Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine R. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008. 2008;(31:

1473-1478).

99. Weykamp C, Penders T, Miedema KMF. Standardization of glycohemoglobin results and reference values in whole blood studied in 103 laboratories using 20 methods. *Clin Chem*. 1995;(41: 82-86).
100. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(Supplement_1):S12–S54. [Internet].; 2008 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc08-S012>.
101. MayoClinic. Diabetes: Diagnóstico y tratamiento. [Internet].; 2018 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/diabetes/diagnosis-treatment/drc-20371451>.
102. MayoClinic. Diabetes de tipo 2. [Internet].; 2018 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199>.
103. Jeppsson J, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;(40: 78-89).
104. Higgins T, Blakney G, Dayton J. Analytical evaluation of the Bio-Rad variant II automated HbA(1C) analyzer. *Clin Biochem*. 2011;(34:361-365).
105. Camargo J, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R, Gross J. Accuracy of conversión formulae for estimation of glycohaemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;(58:521-528).
106. NGSP. List of NGSP Certified Methods. [Internet].; 2022 [citado 04 Noviembre 2022]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>.
107. Gonen B, Rubenstein A, Rochman H, Tanega S, Horwitz D. Haemoglobin A1: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *Lancet*. 1997;(2:734-737).

108. Poynard J, Malgrange D, Couchot J, Caron J, Leutenegger M, Maquart F, et al. Dosage par micromethode de l'hemoglobine A1c chez les diabetiques. Premiers resultats. *Nouv Presse Med.* 1978;(1648-1649).
109. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. [Internet].; 1993 [citado 12 Octubre 2022]. Disponible en: Doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
110. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* [Internet].; 1998 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6).
111. Aldasouqi S, Gossain W. Hemoglobin A1c: past,present and future. *Ann Saudi Med.* 2008;(28:411-419).
112. Kalyani R, Saudek C, Brancati F, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults:results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES),1999-2006. *Diabetes Care.* 2010;(33:1055-1060).
113. Sikaris K. The correlation of hemoglobin A1c to blood glucose. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;(3:429-438).
114. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, et al. Haemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;(87:126-131).
115. Seguí M, Barrot J. Los Standards of Medical Care in Diabetes 2021, Resumen redGDPS (ADA 2021). [Internet].; 2020 [citado 11 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2021-resumen-redgdps-ada->

2021#Sec%20Criterios%20diagn%C3%B3sticos%20%20ADA%202021.

116. Vida moderna. Semana. ¿Qué es la glucosa alterada en ayunas? [Internet].; 2022 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.semana.com/vida-moderna/articulo/que-es-la-glucosa-alterada-en-ayunas/202255/>.
117. Diabetes Juntos. ¿Cuáles son los niveles óptimos de glucosa? [Internet].; 2018 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: www.diabetesbienestarysalud.com/guia-diabetes/cuales-son-los-niveles-optimos-de-glucosa.
118. Vida moderna. Semana. Glucosa alterada en ayunas: estos son los síntomas a los que debe prestar atención. [Internet].; 2022 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.semana.com/vida-moderna/articulo/glucosa-alterada-en-ayunas-estos-son-los-sintomas-a-los-que-debe-prestar-atencion/202255/>.
119. MedlinePlus. Cardiopatía y las mujeres. [Internet].; 2017 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007188.htm>.
120. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Factores de riesgo para la diabetes tipo 2. [Internet].; 2016 [citado 20 noviembre 2018]. Disponible en: www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/factores-riesgo-tipo-2.
121. Vetter M, Cardillo S, Rickels M, Iqbal N. Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2009;(150: 94-103).
122. Albala C, Reyes M. Evolución natural y riesgos de la obesidad: Obesidad y cirugía bariátrica Santiago de Chile: Mediterráneo; 2012.
123. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom C, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;(357:741-52).
124. Holtori A, RH, Rupprecht F, Alder H, Brixner D. The economic impact of bariatric surgery. Huang CK. *Advanced Bariatric and Metabolic Surgery.* Rijeka, Croacia,

- inTech, 2012; 61-86. [Internet].; 2012 [citado 12 noviembre 2018]. Disponible en: www.intechopen.com/books/advanced-bariatric-and-metabolic-surgery/the-economic-impact-of-bariatric-surgery.
125. Buchwald HAY, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrbach K, et al. The economic impact of bariatric surgery. *Advanced Bariatric and Metabolic Surgery*. Rijeka, Croacia, inTech. 2012;(61-86).
126. Scharanz D, Bekris L, Landin M, Torn C, Nilang A, Toll A, et al. Newly diagnosed latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is associated with low level glutamate descarboxylase (GAD65) and IA-2 autoantibodies. *Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. *Horm Metab Res* 2000;.32:133-38. 2000.
127. De Fronzo R. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;(58: 773-95).
128. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes–2007. *Diabetes Care*. 2007;(30:S4. 2007).
129. De la Gálvez A, Tamayo C. Mortalidad en la ciudad de La Paz 1999. *Cuadernos del Hospital de Clínicas*. 2001;(47:73–79).
130. Guyton H. *Fisiología médica Mexico*: Mc. Graw-Hill Interamericana; 1997.
131. Palacios A, Durán M, Obregón O. Factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y síndrome metabólico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* Vol.10 supl. 1 Mérida oct. 2012. [Internet].; 2012 [citado 20 Octubre 2022]. Disponible en: www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400006.
132. Tu canal de salud. La diabetes en función de la edad y el sexo. [Internet].; 2018 [citado 20 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.tucanaldesalud.es/es/tusaludaldia/articulos/diabetes-funcion-edad-sexo>.

133. MmedlinePlus. Diabetes tipo 2. [Internet].; 2018 [citado 19 Octubre 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/diabetestype2.html>.
134. Diabetes.org. Edad, raza, sexo y antecedentes familiares. [Internet].; 2013 [citado 20 noviembre 2018]. Disponible en: www.diabetes.org/es/usted-corre-el-riesgo/reduzca-su-riesgo/edad-raza-sexo-y.html.
135. Simmons H. Diabetes en hombres comparado con mujeres. [Internet].; 2019 [citado 02 noviembre 2021]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Diabetes-in-Men-versus-Women-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Diabetes-in-Men-versus-Women-(Spanish).aspx).
136. Kyriakos G. La diabetes en función de la edad y el sexo. [Internet].; 2018 [citado 02 noviembre 2021]. Disponible en: www.tucanaldesalud.es/es/tusaludaldia/articulos/diabetes-funcion-edad-sexo.
137. Tovar J. La diabetes deteriora mucho más la salud de las mujeres que de los hombres. [Internet].; 2015 [citado 20 noviembre 2018]. Disponible en: www.efesalud.com/la-diabetes-deteriora-mucho-mas-la-salud-de-las-mujeres-que-de-los-hombres/.
138. Rojas P, Montero J, Moore P. Temas de Medicina Ambulatoria Hipertensión Arterial. [Internet].; 2014 [citado 04 diciembre 2018]. Disponible en: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/MedAmb/HipertensionArterial.html>.
139. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;(16:434-44).
140. Lemus M, Arcides J. Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial. [Internet].; 2013 [citado 18 Octubre 2022]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v32n1/ibi02113.pdf>.
141. Salomón M. Detección de riesgo potencial de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y riesgos asociados a la enfermedad. [Internet].; 2020 [citado 18 Octubre 2022].

- Disponible en: https://repositoriosdigitales.mincyt.gob.ar/vufind/Record/PAUCC_9770f4964053c8e45defc31386af7861.
142. Osakidetza. Hipertensión arterial en la diabetes. [Internet].; 2021 [citado 14 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/enfermedad-hta/-/hipertension-arterial-en-la-diabetes/>.
143. CDC. El tabaquismo y la diabetes. [Internet].; 2020 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/features/smoking-and-diabetes.html#:~:text=Si%20usted%20tiene%20diabetes&text=La%20nicotina%20aumenta%20los%20niveles,la%20sangre%20cerca%20su%20objetivo.
144. Soto N. Tabaquismo y Diabetes. [Internet].; 2017 [citado 15 Octubre 2022]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482017000300222.
145. GaeaPeople. Tabaquismo y diabetes, una mala combinación. [Internet].; 2022 [citado 20 Octubre 2022]. Disponible en: www.solucionesparaladiabetes.com/magazine-diabetes/taquismo-diabetes-una-mala-combinacion/.
146. CuidatePlus. Alimentación equilibrada. Pirámide de la alimentación. [Internet].; 2021 [citado 20 Junio 2023]. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/bienestar/2002/04/29/alimentacion-equilibrada-piramide-alimentacion-7176.html>.
147. Esneca. ¿Qué es la pirámide alimenticia y cómo interpretarla? [Internet].; 2020 [citado 20 Junio 2023]. Disponible en: <https://www.esneca.com/blog/que-es-piramide-alimenticia/>.
148. Naciones Unidas. Indicadores sociodemográficos. [Internet].; 2013 [citado 06 noviembre 2018]. Disponible en: http://bolivia.unfpa.org/sites/default/files/Datos_Chquisaca.pdf.
149. Educa. Sucre (ciudad) - Municipio de Oropeza. [Internet].; 2015 [citado 26 marzo

- 2019]. Disponible en: www.educa.com.bo/geografia/sucre-ciudad-municipio-de-oropeza.
150. Sns.gob.bo. Boletín 200 11nov. Ministerio de Salud y Deportes, Bolivia. [Internet].; 2011 [citado 06 diciembre 2018]. Disponible en: <http://sns.gob.bo/UserFiles/File/BOLETIN%20200%2011NOV.pdf>.et
151. Fuscaldo C, Calzada L, Estrada Y, Salazar S, Monge S, Artavia E, et al. La calidad del control del paciente diabético en Costa Rica. *AMC*. 2008;(42:205).
152. Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;(1:168-88;252-63).
153. Ramos D, Rojas G, Soliz F. Evaluación de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos del Centro de Salud de Teocelo Veracruz. *Rev Med*. 2008;(8:11-13).
154. Rodríguez L, Sosa J, Buchaca E, Fernández F, Bermúdez S. ea. Niveles de hemoglobina glucosilada y su correlación con las glucemias de ayuno y postprandial en un grupo de pacientes diabéticos. [Internet].; 2015 [citado 22 enero 2019]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol16_1_15/act04115.htm.
155. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. [Internet].; 2014 [citado 23 enero 2019]. Disponible en: www.idf.org/webdata/docs/GGTD%20Spanish%20Fi.
156. Chen Y, Yao T, Xiaohong S, Boqiao W, Xiao H. Effectiveness of Empowerment-Based Intervention on HbA1c and Self-Efficacy among Cases with Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (United States)* 100(38). 2021.
157. Ma Q, Liu H, Xian G, Shan W, Xing W. Association between glycosylated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep*. 2016 Jun; 4(6): 737–740. [Internet].; 2016 [citado

- 23 enero 2019]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887772/.
158. González R, et a. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en exámenes médicos preventivos. *Rev Cubana Med Mil.* 2015;44(1). [Internet].; 2015 [citado 23 enero 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572015000100007&script=sci_arttext&tlng=en.
159. Medina MUN. Sex and age affect agreement between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin for diagnosis of dysglycemia. [Internet].; 2017 [citado 20 enero 2019]. Disponible en: www.semanticscholar.org/paper/Sex-and-age-affect-agreement-between-fasting-plasma-Lorenzo-Medina-Uranga/5657815d13db26d53ffe89a0d25d98544439d6cd.
160. López L, Maldonado ASM. Control de diabetes mellitus tipo 2 mediante valoración de hemoglobina glicosilada a1c e intervención educativa en pacientes del departamento de endocrinología del hospital Vicente Corral Moscoso Cuenca – Ecuador 2011. [Internet].; 2011 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3825/1/TECL18.pdf>.
161. Huang S, Huang P, Li J, Su Y, Lu C, Shih C. Hemoglobin A1c Levels Associated with Age and Gender in Taiwanese Adults without Prior Diagnosis with Diabetes. [Internet].; 2021 [citado 02 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8038122/>.
162. Caeiro J. ¿Qué objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c) debemos establecer para los ancianos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)? [Internet]. 2015 [citado 22 enero 2019]. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1606.
163. Herman W, Dungan K, et a. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1, 5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;(94: 1689-1694).

164. Misra R, Lager J. Ethnic and gender differences in psychosocial factors, glycemic control, and quality of life among adult type 2 diabetic patients. *J Diabetes complications*. 2009;(23: 54-64).
165. Lee Y, et al. Effect of Family History of Diabetes on Hemoglobin A1c Levels among Individuals with and without Diabetes: The Dong-gu Study. *Yonsei Med J*. 2018 Jan 1; 59(1): 92–100. [Internet].; 2018 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725370/.
166. Mayorga U, et al. Diabetes mellitus tipo 2 en el hospital II Essalud-Cañete: Aspectos demográficos y clínicos. *Revista Médica Herediana* 2004. 2004;(15:1).
167. Loja M. Características de la diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes atendidos en el área de Salud 1 de Cuenca. 2013..
168. Bryce R, Guajardo C, Ilarraza D, Milgrom N, Pike D, Savoie K, et al. Participation in a farmers' market fruit and vegetable prescription program at a federally qualified health center improves hemoglobin A1C in low income uncontrolled diabetics. *Prev Med Rep*. 2017 Sep; 7: 176–179. [Internet].; 2017 [citado 30 enero 2019]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496208/.
169. Tabesh M, et a. The Relationship Between Vegetables and Fruits Intake and Glycosylated Hemoglobin Values, Lipids Profiles and Nitrogen Status in Type II Inactive Diabetic Patients. *Int J Prev Med*. 2013 abril; 4 (Suppl 1): S63 – S67. [Internet].; 2013 [citado 30 enero 2019]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665029/.
170. Sargeant L, Khaw K, Bingham S, Day N, Luben R, Oakes S, et al. Fruit and vegetable intake and population glycosylated haemoglobin levels: The EPIC-Norfolk Study.. *Eur J Clin Nutr*. 2001;(55:342–8).
171. Asif M. The role of fruits, vegetables, and spices in diabetes. [Internet].; 2011 [citado 20 Junio 2023]. Disponible en: DOI: 10.4103/2231-0738.77527.

172. Andrade H, et al. Efectividad del ejercicio aeróbico supervisado en el nivel de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos de tipo 2 sedentarios. [Internet].; 2006 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm071c.pdf.
173. Umpierre D, Ribeiro P, Kramer C, Leitão C, Zucatti A, Azevedo M, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;(305(17):1790-9).
174. Umpierre D, Ribeiro P, Schaan B, Ribeiro J. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013;(56(2):242-51).
175. Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;(17;9(10):e109767).
176. American DA. Diabetes Mellitus and exercise (Position Statement). *Diabetes Care*. 1999;(22(sup.1):533-549).
177. Hemnrich S, Raland R, Paffembarger R. Physical activity and reduce occurrence of non insulin-dependent Diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;(325:147-152).
178. Irwin H, Mayer E, Cheryl L, Pate R, Dursiine L, Stolarczyk L, et al. Moderate-Intensity Physical Activity and Fasting Insulin Level in women. *Diabetes Care*. 2000;(23:449-454).
179. Canaldiabetes.com. Fumar perjudica la Hemoglobina Glicosilada. [Internet].; 2016 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: www.canaldiabetes.com/fumar-hemoglobina-glicosilada/.
180. Cobo A. Tabaquismo y diabetes *Inst Nal Enf Resp Mex Volumen 20 - Número 2* Abril-Junio 2007 Pág. 149-158. 2007.

181. Vishal Arvind Chakkarwar. Smoking in diabetic nephropathy: sparks in the fuel tank? *World J Diabetes* 2012 December 15; 3(12): 186-195. 2012.
182. Department of Health and Human Services. U.S. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2010.
183. Pallares E, Vargas D. Factores asociados al no cumplimiento de objetivos terapéuticos en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 de la población rural de Nanegalito desde enero 2016 hasta marzo. [Internet].; 2017 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/14772/factores%20asociados%20al%20no%20cumplimiento%20de%20objetivos%20terap%20c3%89uticos%20en%20pacientes%20diagnosticados%20con%20diabetes%20mellitus%20tipo%202%20de%20la%20poblaci%20c3%93n%20rural%20de>.
184. Millán C, García M, Tebar D, Beltrán L, Banegas J, García J. Obesidad y episodios vasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Cardio*. 68(2). [Internet].; 2015 [citado 22 enero 2019]. Disponible en: www.revespcardiol.org/es/obesidad-mellitus/articulo/90376694/.
185. Cordero A, Pinto R. Diabetes mellitus tipo 1 y 2. Estudio epidemiológico del primer año del servicio de Consulta Externa del Hospital Regional de Alta especialidad de Ixtapaluca. *Evidencia Médica e Investigación en Salud*. [Internet].; 2014 [citado 21 enero 2019]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2014/eo141c.pdf.
186. Ariza E, Camacho N, Londoño E, Niño C, Sequeda C, Solano C, et al. Factores asociados a control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2. *Salud Uninorte*. Barranquilla (Col.). [Internet].; 2012 [citado 24 enero 2018]. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4109>.

187. Haslam D. Obesity and diabetes: the links and common approaches. *Primary care diabetes* 2. 2010;(4) pp. 105–11).
188. Álvarez E, González T, Cabrera E, González A. Some updated features on glycosylated hemoglobin and its applications. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;(20:(3):265-268).
189. García D. Hemoglobina glucosilada en el control de la diabetes mellitus en un centro de atención primaria. Tenerife - España. [Internet].; 2015 [citado 23 enero 2019]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/2242/hemoglobina%20glucosilada%20en%20el%20control%20de%20la%20diabetes%20mellitus%20en%20un%20centro%20de%20atencion%20primaria.pdf?sequence=1>.
190. Ros J. Diabetes e hipertensión arterial: una pareja peligrosa. [Internet].; 2016 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: <http://diabetesdietas.com/diabetes-e-hipertension-arterial/>.
191. Sowers J, M E, Frohlich E. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2001;(37: 1053-59).
192. Ruixiang Z, Yuzhuo Z, al e. Relación de la hemoglobina glicosilada A1c con la mortalidad por todas las causas y cardiovascular en pacientes con hipertensión. [Internet].; 2023 [citado 20 Junio 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12072615>.
193. Gallart T. Relación entre cambios en hemoglobina glucosilada y mejora de la composición corporal en pacientes con obesidad mórbida tras gastrectomía tubular laparoscópica. Volume 151, Issue 4, 22 August 2018, Pages 131-135. [Internet].; 2017 [citado 24 enero 2019]. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531730903X.
194. Yoshida D, Toyomura K, Fukumoto J, Ueda N. Waist circumference, body mass index and glycated hemoglobin in Japanese men and women. [Internet].; 2009

[citado 25 enero 2019]. Disponible en: www.researchgate.net/publication/229403337_Waist_circumference_body_mass_index_and_glycated_hemoglobin_in_Japanese_men_and_women.

195. Fernández A. Condicionamiento de género y condición socioeconómica. Asociación con algunos factores de riesgo ateroescleróticos en mujeres de edad mediana. La Habana. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana; 2013. 89 p. 2013.
196. STAFF DDM. ¿Conoces la diferencia entre prueba de glucosa y hemoglobina glicosilada? [Internet].; 2021 [citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: www.diariodemorelos.com/noticias/conoces-la-diferencia-entre-prueba-de-glucosa-y-hemoglobina-glicosilada/amp/.
197. American Heart Association, Inc. Understand your risk for diabetes. [Internet].; 2020 [citado 24 Junio 2023]. Disponible en: www.heart.org/en/health-topics/diabetes/understand-your-risk-for-diabetes.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

UNIVERSIDAD ANDINA SIMON BOLIVAR

MAESTRIA EN ANALISIS CLINICOS Y MICROBIOLOGIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mediante la firma de este documento, doy mi consentimiento para participar en el trabajo de investigación, aplicada por la Lic. Natalia Katherine Torrez López, como requisito para obtener el Título de Maestría en Análisis Clínicos y Microbiología, en la Universidad Andina Simón Bolívar. Estoy consciente que la información que estoy suministrando permitirá analizar la información que poseen los pacientes.

Entiendo que fui elegido (a) para este estudio por ser paciente de la CNS. Además, doy fe que estoy participando de manera voluntaria y que la información que apporto es confidencial, por lo que no se revelara a otras personas, por lo tanto, no afectara mi situación personal, ni de salud. Así mismo, sé que puedo dejar de proporcionar la información y de participar en el trabajo cualquier momento, incluso después haber asistido a las actividades acordadas. Además, afirmo que se me proporciono suficiente información sobre los aspectos éticos y legales que involucran mi participación y que puedo obtener más información en caso que lo considere necesario con la Licenciada mencionada, a través de los siguientes números telefónicos: 73466965; 75770990.

Fecha:

Firma del participante

Firma del Investigador

Anexo 2: Cuestionario

CUESTIONARIO

Estimado(a) Participante:

El presente cuestionario tiene como propósito recabar información sobre la Diabetes Mellitus Tipo 2 que es cada vez una enfermedad más común y puede tener graves consecuencias si no se realiza un seguimiento adecuadamente. La información que se recabe tiene por objeto la realización de un trabajo de investigación relacionado con dichos aspectos. Además, se mantendrá en estricta y absoluta reserva y confidencialidad, y en ningún caso será utilizada por fuera de los objetivos del presente estudio.

Instrucciones:

- Señale con una (X) en el cuadro de la respuesta correspondiente a la observación que se ajuste a su caso en particular.
- Asegúrese de marcar una sola alternativa para cada pregunta.
- Por favor, no deje ninguna pregunta sin responder para que exista una mayor confiabilidad en los datos recabados.
- Si surge alguna duda, consulte al encuestador.

Fecha: _____ N° de Registro: _____

Nombre completo: _____ Número de Teléfono: _____

Sexo: Masculino Femenino

Presión Arterial: _____

1. ¿Qué edad tienes?

- Menores de 35 años Entre 35 y 44 años Entre 45 y 54 años Entre 55 y 64 años Más de 64 años

2. ¿Alguien en su familia tiene diabetes?

- Si No

3. ¿Cuál es la circunferencia de su cintura en el ombligo?

- Hombres menos de 94 cm Mujeres menos de 80 cm
 Hombres 94 - 102 cm. Mujeres 80 - 88 cm
 Hombres más de 102 cm Mujeres más de 88 cm

4. ¿Normalmente practica usted 30 minutos cada día de actividad física en el trabajo y/o en su tiempo libre?

- Si No

5. Consumo de tabaco

Si No

6. ¿Con qué frecuencia comes verduras y frutas

Todos los días No todos los días

7. ¿Alguna vez le recetaron medicamentos para la presión arterial alta?

Si No

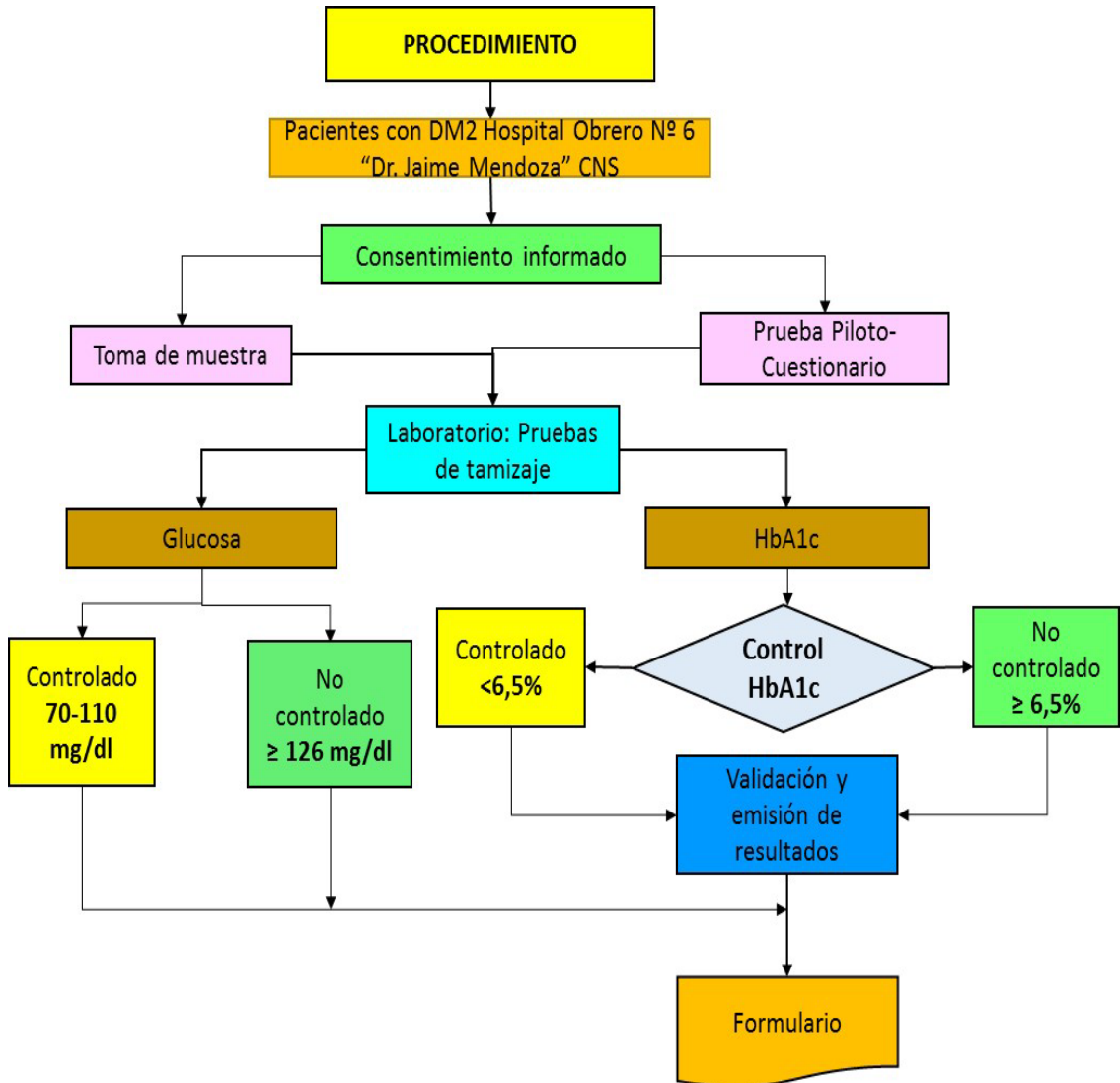
8. ¿Cuál es su Índice de Masa Corporal (IMC)?

Peso:kg. Talla: m²

¡Gracias, por su colaboración!

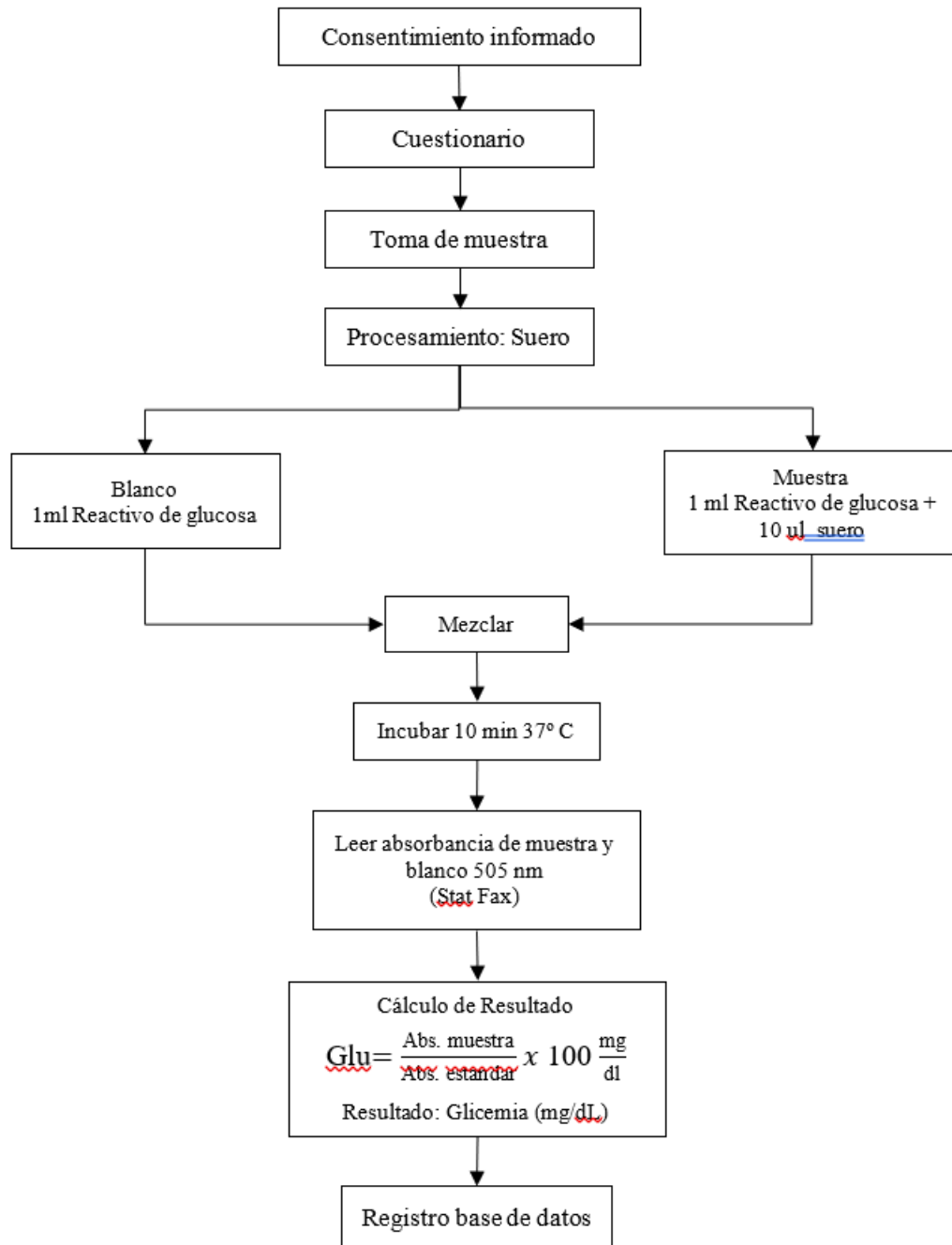
Anexo 6: Flujograma de trabajo y procedimientos laborales

FLUJOGRAMA DE TRABAJO



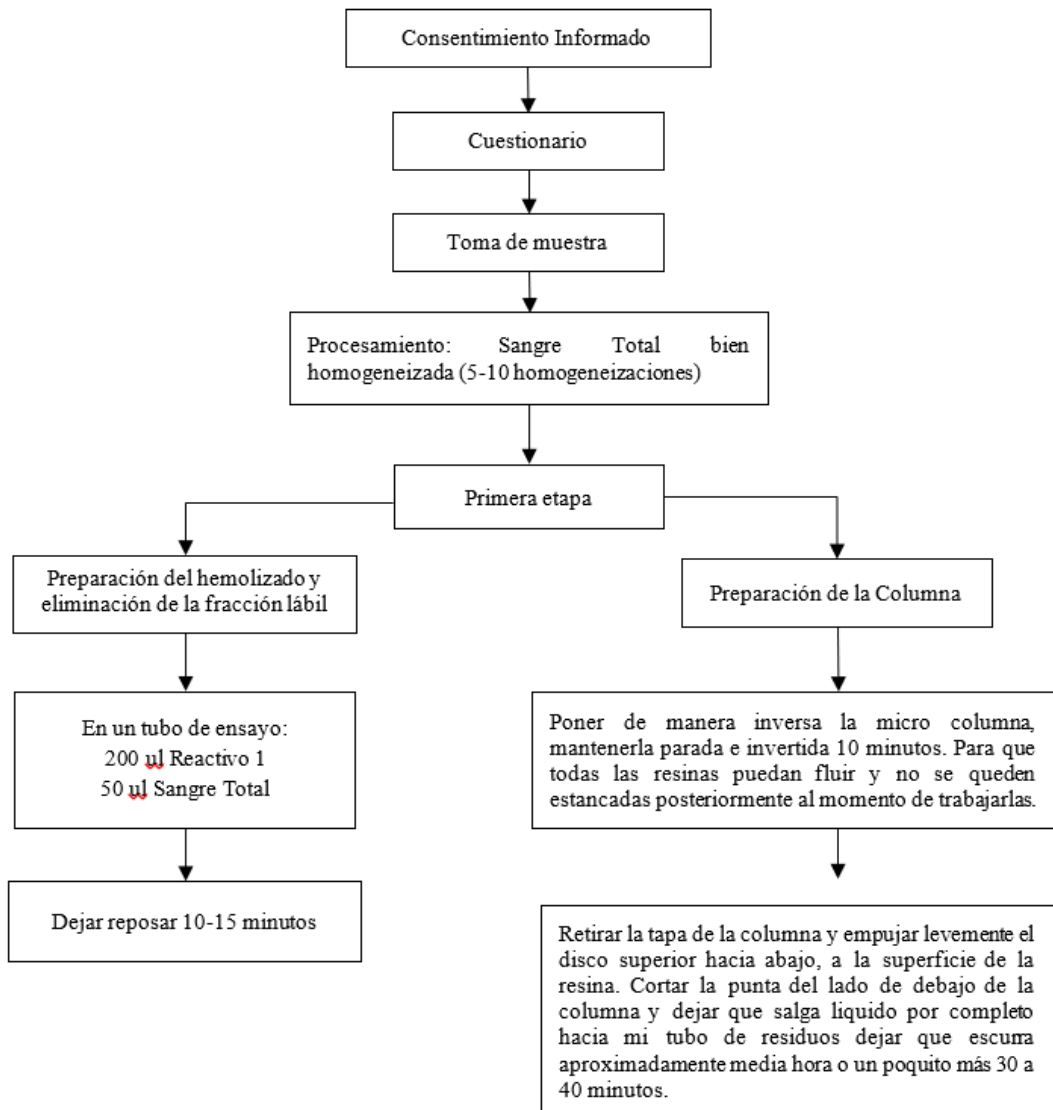
Fuente: Elaboración propia

FLUJOGRAMA DE DETERMINACIÓN DE GLUCOSA



Fuente: Elaboración propia

DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA



Fuente: elaboración propia

SEGUNDA ETAPA: SEPARACIÓN DE LA HbA1c

Pipetear **50 µl del hemolizado** agitando levemente por encima de la superficie del disco bordeando las paredes. Esperar a la segunda filtración, dejar que la columna drene cualquier residuo de la muestra.

Después de 1 minuto pipetear 200 µl Reactivo 2 por encima de la superficie del disco dejar escurrir la columna de residuos. Este procedimiento de filtración se demorará aproximadamente **15 minutos**.

Pipetear 2 ml de Reactivo 2 por las paredes de la columna y dejar escurrir nuevamente la columna de residuos. Esta filtración durara aproximadamente **40 minutos**.

Remover la micro columna, pasarlo a otro tubo limpio (el residuo que queda en el anterior tubo descartarlo) **10 min 37° C**

Colocar la micro columna sobre 1 tubo de ensayo nuevo y **añadir 4 ml de Reactivo 3**, dejar que escurra, aproximadamente tardara **40 minutos**. Una vez obtenido lo que caiga, esto va ser precedido a la lectura. Se retira la micro columna y se tiene el tubo que es para leer absorbancias de HbA1c.

Agitar a fondo y **leer la absorbancia de la fracción HbA1c a 415 nm** frente a agua destilada. La absorbancia es estable durante al menos 1 hora.

TERCERA ETAPA: LECTURA DE LA Hb TOTAL

En otro tubo limpio se hace otra mezcla:
Pipetear 12 ml de reactivo 3
Pipetear 50 µl de hemolizado

Agitar a fondo y **leer la absorbancia de la fracción HbA1c frente a 415 nm** contra agua destilada. La absorbancia es estable durante al menos 1 hora.

Leer la absorbancia de la fracción de HbA1c y Hb Total (~~Stat Fax~~)

Cálculo de Resultado

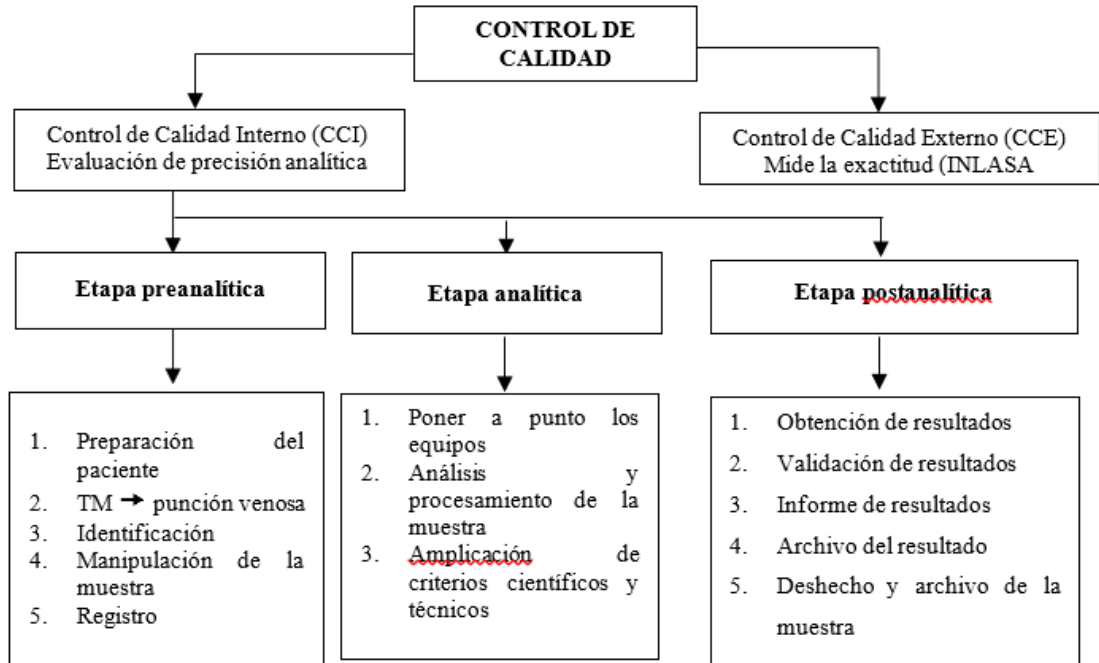
$$\%HbA1c = \frac{\text{Abs. HbA1c}}{\text{Abs Hb Total}} \times \frac{100}{3}$$

Resultado: HbA1c %

Registro base de datos

Anexo 7: Flujograma control de calidad

FLUJOGRAMA CONTROL DE CALIDAD



Anexo 8: Correlación entre glucosa y HbA1c

Estadísticos descriptivos

	Media	Desv. Desviación	N
Glucosa	158,52	64,399	600
Hemoglobina glicosilada	7,921	2,7214	600

Correlaciones

		Glucosa	Hemoglobina glicosilada
Glucosa	Correlación de Pearson	1	0,615**
	Sig. (bilateral)		0,000
	N	600	600
Hemoglobina glicosilada	Correlación de Pearson	0,615**	1
	Sig. (bilateral)	0,000	
	N	600	600

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).