

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

## CAMBIOS EN LOS INDICADORES HUMORALES DE RESISTENCIA A LA INSULINA DE ADULTOS EN RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Leidy García Vichot<sup>1</sup>, Celia Alonso Rodríguez<sup>2</sup>, Elsa Cabrera Pérez-Sanz<sup>3</sup>.

### RESUMEN

**Justificación:** En un escenario dominado por los factores de riesgo se impone el pesquiasaje temprano de la de la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). **Objetivo:** Evaluar los cambios que ocurren en indicadores humorales selectos de insulinoresistencia (IR) en individuos en riesgo de DMT2 después de 10 años de seguimiento. **Diseño del estudio:** Prospectivo, longitudinal, analítico. **Serie de estudio:** Setenta y cuatro pacientes (Hombres: 29.7%; Edad promedio: 56.7 ± 14.3 años; Edades ≥ 60 años: 39.2%) atendidos en el consultorio número 20 del Policlínico Reina (municipio Centro Habana, La Habana, Cuba) entre Septiembre del 2004 y Agosto del 2014 con riesgo de DMT2 (Historia familiar de Diabetes: 54.1%; Hipertensión arterial: 45.9%; Índice de Masa Corporal ≥ 25.0 Kg.m<sup>-2</sup>: 74.3%). Los pacientes examinados habían sido asignados a cualquiera de 3 ramas de intervención farmacológica: Grupo A: Metformina: 800 miligramos diarios (6.7%); Grupo B: Atorvastatina: 20 miligramos diarios (10.9%); y Grupo C: No medicación (83.8%); respectivamente. **Métodos:** Los valores de glicemia, insulinemia y péptido C se ensayaron antes y después de una sobrecarga con Dextrosa en los dos momentos del estudio. Se construyeron los correspondientes índices de insulinoresistencia (IR). El perfil bioquímico se completó con el ensayo de la creatinina, la albúmina y los lípidos séricos, las hormonas tiroideas y el cortisol, y la hemoglobina glicosilada (Hb1Ac). La incidencia de DMT2 se estimó al cierre del estudio. **Resultados:** La insulinemia y el péptido C precarga se encontraban aumentados en el momento inicial, pero este comportamiento no se trasladó a los valores post-carga. Los cambios observados a la conclusión de la ventana de seguimiento solo representaron variaciones estacionales sin repercusión clínica. El comportamiento humoral fue independiente de la medicación administrada. La IR fue un hallazgo frecuente al inicio del estudio: HOMA-IR: 39.1%; ISI: 35.9%. El 45.9% de la serie de estudio tenía valores iniciales de Hb1Ac > 5.7%. La incidencia de DMT2 fue del 36.5%. El riesgo relativo de DMT2 fue independiente de la rama de tratamiento. La IR afectó a más de la mitad de los sujetos ( $\Delta = +20.3\%$ ). Todos (menos uno de) los pacientes diagnosticados con DMT2 al cierre del estudio exhibían valores elevados de la Hb1Ac. **Conclusiones:** La Hb1Ac elevada podría señalar a aquellos sujetos en riesgo elevado de DMT2 tras 10 años de seguimiento, no importa la aparente constancia de los indicadores humorales tradicionales de IR. **García Vichot L, Alonso Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E.** Cambios en los indicadores humorales de resistencia a la insulina de adultos en riesgo de Diabetes mellitus tipo 2. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(2):302-320. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2 / Resistencia a la insulina / Factores de riesgo / Glicemia en ayunas / Hemoglobina glicosilada.

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. <sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Bioquímica Clínica. Máster en Ciencias del Laboratorio Clínico.

<sup>3</sup> Médico, Especialista de Segundo Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Profesor Consultante de Endocrinología.

Recibido: 3 de Agosto del 2017. Aceptado: 13 de Septiembre del 2017.

Leidy García Vichot. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro #701 e/t Marqués González y Belascoaín. Centro Habana. Habana.

Correo electrónico: [leidysgarcia@infomed.sld.cu](mailto:leidysgarcia@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus (DM) es un síndrome metabólico que se caracteriza primordialmente por estados de hiperglicemia, y que resulta indistintamente de alteraciones de la secreción pancreática de insulina y/o la acción periférica de la hormona.<sup>1-2</sup> La hiperglicemia crónica de la DM se asocia con el daño endotelial y tisular a largo plazo, y la disfunción y la falla orgánicas; y afecta de modo particular a los ojos, los riñones, los nervios periféricos, el corazón y los vasos sanguíneos.<sup>3-5</sup>

La DM es considerada un serio problema de salud, tanto por la elevada prevalencia, como por la gravedad de las complicaciones. No en balde se le conoce como la pandemia del siglo XXI. La prevalencia mundial de la DM se ha estimado en 8 personas por cada 1000 habitantes, aunque se asume que un 50% de quienes la padecen no han sido diagnosticados.<sup>6-7</sup> China, India y los Estados Unidos ocupan los primeros 3 puestos como los países con el número mayor de personas diabéticas. Se anticipa que, de no adoptarse medidas urgentemente para contener la expansión de la DM, la prevalencia de esta enfermedad aumente geométricamente en los próximos años.<sup>7-8</sup>

En el año 2013 la prevalencia de DM en Cuba fue de un 5.4%.<sup>9-10</sup> En la ciudad de La Habana el 7.8% de la población domiciliada podría presentar esta enfermedad.<sup>10-11</sup> La DM puede afectar a las mujeres antes que a los hombres, y a la franja etaria de aquellos con 35 años y más de edad.

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la DM, desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consecuente deficiente producción de insulina, hasta las anomalías de la periferia que provocan resistencia a la acción de la insulina.<sup>12-13</sup> En

la base de los estados alterados del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas que se observan en la DM tipo 2 se encuentra la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana. La deficiente acción de la insulina proviene de su secreción inadecuada y/o la disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina en uno (o más) de los puntos de la compleja vía de la acción hormonal. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos de la acción insulínica suelen coexistir en el mismo paciente, y no está establecido cuál de las anomalías es la causa principal de la hiperglicemia, si es que actúan por sí solas.

El tratamiento de la DM tipo 2 puede contribuir a la reducción de algunas de sus complicaciones, pero no restablece (o, por la misma razón, elimina) todas las consecuencias adversas, pues el diagnóstico de esta entidad con frecuencia se demora hasta que las complicaciones están presentes. De ahí la necesidad del énfasis en su prevención.<sup>14-19</sup>

La Organización Mundial de la Salud ha propuesto que, para combatir la epidemia de la DM, es necesario disminuir el riesgo de padecer DM tipo 2, para lo cual es indispensable el acceso universal a los servicios de salud, junto con el desarrollo de actividades de promoción de salud en la población y de prevención en individuos en riesgo, lo que se logra con acciones tales como modificación del estilo de vida.<sup>20-21</sup>

Los programas de prevención del desarrollo de la DM se basan en la identificación de la población en riesgo incrementado de padecerla:<sup>22-23</sup> los individuos con antecedentes familiares de primer grado de DM, las mujeres que hayan sufrido de Diabetes gestacional y/o macrosomía fetal (> 4 Kg de peso al nacer); la existencia de un diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa y/o alteraciones basales de la glicemia; grupos étnicos con un

alto riesgo comprobado; preexistencia de hipertensión arterial (HTA); y la concurrencia de exceso de peso, obesidad y adiposidad central (léase también abdominal).

El diagnóstico de la DM se hace difícil porque no es posible hoy en día encontrar un marcador biológico único y exclusivo de la enfermedad y que, a la vez, diferencie claramente entre las personas diabéticas y las no diabéticas. Al no poderse contar con un marcador biológico ideal para el diagnóstico de la DM en la práctica clínica, se hace obligado utilizar la anormalidad metabólica que se ha hecho sinónimo de la DM: la hiperglicemia.<sup>24-25</sup> Una glicemia  $> 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$  en ayunas es suficiente para establecer el diagnóstico de DM.

Sin embargo, en la práctica clínica es frecuente encontrar sujetos en los que pueden concurrir varios factores de riesgo para la enfermedad, y se presentan al examen bioquímico con cifras séricas de glucosa en ayunas  $< 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ , pero mayores que el punto de decisión aprobado para una población no diabética. Reconociendo esta realidad, un comité de expertos convocado por la Asociación Norteamericana de Diabetes (del inglés *American Diabetes Association*) ha propuesto establecer la categoría de los “estados alterados de la glucosa en ayunas” (AGA) si las cifras de glicemia recorren desde los  $5.5 \text{ mmol.L}^{-1}$  hasta los  $6.9 \text{ mmol.L}^{-1}$ .<sup>26</sup> Este mismo comité estableció la intolerancia a la glucosa en ayunas (IGA) si la prueba de tolerancia oral a la glucosa superaba los  $7.7 \text{ mmol.L}^{-1}$ .<sup>26</sup>

Las personas con AGA y/o IGA han sido catalogadas como prediabéticas, lo que indica un riesgo relativamente elevado de desarrollar DM en el futuro. La AGA y la IGA no deben ser consideradas entidades clínicas en sí mismas, sino más bien factores de riesgo de Diabetes, como también de enfermedad cardiovascular. Ambos estados

se asocian con obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipidemia con hipertrigliceridemia y/o niveles bajos de colesterol HDL e HTA.<sup>26</sup>

El establecimiento de las categorías intermedias de “glucosa anormal en ayunas” e “intolerancia a la glucosa” se ha basado en la capacidad predictiva de la aparición de DM en algún momento de la vida futura del sujeto. La sensibilidad de la glucosa anormal en ayunas (de acuerdo con los criterios establecidos por la ADA en 1997) es mucho menor que la de la intolerancia a la glucosa,<sup>27-28</sup> pero la especificidad diagnóstica es superior. La intolerancia a la glucosa puede identificar a un número mayor de individuos que finalmente desarrollarán Diabetes, mientras que la glicemia en ayunas garantizaría una menor tasa de falsos positivos.

Los autores que critican la propuesta disminución de las cifras de normalidad de la glucosa en ayunas argumentan que no existen razones biológicas o epidemiológicas sólidas para que la glucosa anormal en ayunas se equipare a la intolerancia a la glucosa, pero estos pronunciamientos denotan escaso conocimiento sobre el extenso panorama que empieza a concatenar los aspectos moleculares, genéticos, evolutivos, biológicos y clínicos de la alteración del metabolismo de la glucosa, además de que desechan categóricamente las sólidas evidencias clínicas que se han acumulado.<sup>28-29</sup> Si, además, se pudiera establecer que, como lo sugiere el Grupo de Estudio para la Diabetes de la OMS, y de acuerdo con los nuevos criterios de calificación de la glicemia en ayunas, las personas sean investigadas tras una sobrecarga oral de 75 g de Dextrosa para desechar la presencia tanto de DM como de intolerancia a los carbohidratos, se estaría dando un paso importante en la prevención y detección temprana de la DM tipo 2.<sup>30</sup>

En el año 2004 el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) inició un proyecto comunitario de diagnóstico, intervención y prevención última de la DM tipo 2.<sup>31</sup> Uno de los objetivos subsidiarios del proyecto fue examinar la efectividad de diferentes estrategias terapéuticas orientadas a la prevención de la DM tipo 2 en sujetos en riesgo incrementado de padecerla. Transcurridos 10 años, se ha completado este trabajo para documentar la evolución de los pacientes intervenidos, y los cambios ocurridos en los indicadores bioquímicos y hormonales empleados para determinar la resistencia a la insulina.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño del estudio:** Prospectivo, longitudinal, analítico. Se hicieron 2 cortes transversales, el primero a la inclusión del paciente en el estudio; y el segundo (y último), transcurridos 10 años.

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para participar en el estudio los pacientes de uno u otro sexo, mayores de 19 años de edad, domiciliados en las áreas de salud que rodean al Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba), que fueron atendidos entre Septiembre del 2004 y Agosto del 2014, que declararon antecedentes de DM tipo 2 en familiares de primer grado (ADFGP); en los que concurren historia de diabetes gestacional y macrosomía fetal durante el embarazo; o que sufrían de hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, y exceso de peso en el momento de la inclusión en el estudio; y que consintieron en participar. Por consiguiente, se excluyeron los sujetos en los que se encontraron alteraciones de la función hepática o renal, que padecían de insuficiencia cardíaca; que habían diagnosticados de DM tipo 2 previamente; o los que declinaron en participar.

De cada uno de los sujetos participantes se obtuvieron el sexo (Masculino/Femenino), la edad (como años cumplidos), y los antecedentes patológicos familiares y personales que fueron relevantes para el diseño del estudio.

### **Intervenciones del riesgo de DM tipo**

**2:** Los sujetos finalmente admitidos en el presente estudio fueron asignados a uno de 3 grupos de tratamiento diferentes: *Grupo A:* Tratamiento con Metformina: 800 miligramos diarios + Consejería dietética; *Grupo B:* Tratamiento con Atorvastatina: 20 miligramos diarios + Consejería dietética; y *Grupo C:* Consejería dietética; respectivamente. Se aseguró que el sujeto fuera “ciego” a la asignación al grupo de tratamiento.

El cumplimiento de las intervenciones adoptadas se examinó regularmente durante los 12 meses siguientes mediante encuentros periódicos con el sujeto. La identificación de otra(s) enfermedad(es) concomitante(s), y el correspondiente tratamiento, se hicieron individualmente.

**Consejería dietética:** El sujeto participante fue aconsejado en el cambio de los hábitos dietéticos a favor de una alimentación saludable, según las guías alimentarias avanzadas para la población cubana mayor de 2 años de edad.<sup>32</sup> La consejería dietética fue impartida por dietistas del Servicio hospitalario de Dietética y Alimentación en el curso de entrevistas individuales y mediante ayudas visuales. La adherencia a las recomendaciones hechas para la inculturación de una alimentación saludable se evaluó mediante recordatorios de 24 horas.<sup>33</sup>

**Mediciones antropométricas:** En cada paciente se midieron la talla (centímetros) y el peso corporal (kilogramos) mediante procedimientos estandarizados con una exactitud de una décima.<sup>34-35</sup> El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó con los

valores corrientes de la talla y el peso corporal, y se calificó como sigue: *Peso disminuido para la Talla*:  $IMC < 18.5 \text{ Kg.m}^{-2}$ ; *Peso adecuado para la Talla*:  $IMC$  entre  $18.5 - 24.9 \text{ Kg.m}^{-2}$ ; y *Peso excesivo para la Talla*:  $IMC \geq 25 \text{ Kg.m}^{-2}$ ; respectivamente.

**Determinación de los estados alterados de la acción de la insulina:** La existencia de estados alterados de la acción de la insulina se determinó en ayunas y 2 horas después de una sobrecarga con 75 gramos de Dextrosa mediante el ensayo en el suero colectado de la glucosa, la insulina y el péptido C.

**Otras determinaciones bioquímicas:**

Las muestras de sangre obtenidas de los sujetos fueron ensayadas además para la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c), hormonas tiroideas, cortisol, colesterol total y triglicéridos, proteínas secretoras hepáticas, y creatinina. El filtrado glomerular (eFG) se estimó según la ecuación provista por el estudio MDRD.<sup>39</sup>

**Obtención de las muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas:** A cada sujeto se le extrajeron 15 mililitros de sangre venosa mediante punción cubital después de una noche en ayunas. El suero se obtuvo tras reposo a temperatura ambiente

Tabla 1. Criterios empleados en el diagnóstico de los estados alterados del metabolismo glucídico. Se siguieron las recomendaciones hechas por la Asociación Norteamericana de Diabetes.

Categoría	Pautas de diagnóstico
Diabetes mellitus tipo 2	Glicemia en ayunas $\geq 7.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ o PTOG a las 2 horas $\geq 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ o HbA1c $\geq 6.5\%$
Prediabetes	Glicemia en ayunas: Entre $5.6 - 7.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ o PTOG a las 2 horas: Entre $7.1 - 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ o HbA1c $\geq 5.7\%$
Ausencia de alteraciones del metabolismo glucídico	Glicemia en ayunas $\leq 5.6 \text{ mmol.L}^{-1}$ PTOG a las 2 horas: $< 7.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ HbA1c $< 5.7\%$

Fuente: Referencia [2].

Adicionalmente se calcularon los índices de resistencia a la insulina (HOMA-IR),<sup>36</sup> de secreción de insulina (HOMA- $\beta$ ),<sup>37</sup> y de sensibilidad a la insulina (ISI),<sup>38</sup> según las ecuaciones avanzadas previamente. Los valores de los índices de IR se dicotomizaron como sigue: *IR presente*:  $HOMA-IR > 2.6$ ;<sup>36</sup>  $HOMA-\beta > 4.6$ ;<sup>37</sup>  $ISI < 0.7$ ;<sup>38</sup> respectivamente.

controlada y centrifugación en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico según los procedimientos vigentes localmente. Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante métodos analíticos implementados en un autoanizador Hoffmann-La Roche (Unión Europea). Las determinaciones hormonales se hicieron mediante radioinmunoensayo (RIA). En todo momento, se

siguieron los métodos establecidos en los procedimientos normalizados de operación (PNO) del Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico.

**Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Los datos demográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos aportados por los sujetos participantes en el estudio fueron anotados en los correspondientes formularios de la investigación, e ingresados en un contenedor digital construido sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Redmon, Virginia, Estados Unidos).

Los datos fueron reducidos hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable.

La presencia de estados alterados de la acción periférica de la insulina se estableció siguiendo los criterios avanzados por la ADA en cada uno de los cortes previstos del estudio para toda la serie de estudio, y para cada una de las ramas de tratamiento. La Tabla 1 muestra los indicadores humorales empleados, y los correspondientes puntos de corte para el diagnóstico de la condición. A la conclusión del estudio se calculó el riesgo relativo de ocurrencia de la DM tipo 2.

Anticipando una elevada caída del efectivo muestral originario, el análisis estadístico-matemático de los resultados se condujo según el principio de “*Analysis-Per-Protocol*”.

**Consideraciones bioéticas:** Esta investigación se rigió por los principios éticos para la investigación en seres humanos incluidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).<sup>40</sup> El protocolo de la investigación fue discutido y aprobado por el Comité de Ética de la institución antes de su ejecución.

Cada de los sujetos elegibles para ser incluido en la serie de estudio recibió una pormenorizada explicación de los objetivos,

beneficios y riesgos del estudio, dejando en claro el carácter voluntario de su participación en la investigación, y el derecho que le asistía de retirarse de la misma en cualquier momento si así lo considerara. Se garantizó siempre la confidencialidad de los datos colectados, y el uso exclusivo de los mismos dentro del marco de la presente investigación científica

## RESULTADOS

Fueron seleccionados para el estudio 200 sujetos de ambos sexos en los que concurría (al menos) un factor de riesgo de DM tipo 2. Ciento noventa de ellos aceptaron participar en el estudio, pero solo 125 completaron los procedimientos previstos en el diseño experimental a la admisión en el estudio.

La distribución inicial de la serie de estudio según el tratamiento administrado fue como sigue: *Grupo A*: 20; *Grupo B*: 20; y *Grupo C*: 85; respectivamente. La asignación originaria del sujeto a cualquiera de las 3 ramas de tratamiento estuvo determinada por la disponibilidad de los medicamentos empleados.

En los 10 años transcurridos fallecieron 20 sujetos, mientras que otros 17 se mudaron del área de salud. De los 88 restantes, 14 declinaron continuar el estudio.

Finalmente, 74 sujetos se presentaron para completar los procedimientos en el segundo corte (y final) de la investigación. Estos sujetos representaron el 59.2% de los incluidos originariamente. A la conclusión del estudio, los grupos de tratamiento quedaron como sigue: *Grupo A*: 5 sujetos (caída  $\Delta$  del efectivo originario: 15); *Grupo B*: 7 ( $\Delta = -13$ ); y *Grupo C*: 62 ( $\Delta = -23$ ); respectivamente.

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y antropométricas de los sujetos que se presentaron al corte final de la investigación reseñada en este artículo. Se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de sujetos incluidos en cada uno de los estratos de las categorías correspondientes. En categorías selectas se colocan la media  $\pm$  desviación estándar (s) de los valores obtenidos. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Característica	Todos	A	B	C
Tamaño	74	5	7	62
Sexo				
• Masculino	22 [29.7]	0 [ 0.0]	1 [14.3]	21 [33.9]
• Femenino	52 [70.3]	5 [100.0]	6 [85.7]	41 [66.1]
Edad, años, media $\pm$ s	56.7 $\pm$ 14.3	57.0 $\pm$ 18.0	53.0 $\pm$ 8.0	57.0 $\pm$ 15.0
Edad, años				
• < 60 años	45 [60.8]	3 [60.0]	5 [71.4]	37 [59.7]
• $\geq$ 60 años	29 [39.2]	2 [40.0]	2 [28.6]	25 [40.3]
Antecedentes personales				
• Diabetes en familiares de primer grado	40 [54.1]	2 [40.0]	4 [57.1]	34 [54.8]
• Diabetes gestacional	4 [ 5.4]	0 [ 0.0]	0 [ 0.0]	4 [ 6.5]
• Hipertensión arterial	34 [45.9]	3 [60.0]	3 [42.9]	28 [45.2]
• Dislipidemias	5 [ 6.7]	0 [ 0.0]	3 [42.9]	2 [ 3.2]
• No refiere antecedents	3 [ 4.1]	0 [ 0.0]	1 [14.3]	2 [ 3.2]
IMC, Kg.m <sup>-2</sup> , media $\pm$ s	27.9 $\pm$ 5.8	28.9 $\pm$ 4.0	27.4 $\pm$ 3.5	27.9 $\pm$ 6.1
IMC, Kg.m-2				
• < 18.5	3 [ 4.1]	0 [ 0.0]	0 [ 0.0]	3 [ 4.8]
• Entre 18.5 – 24.9	16 [21.6]	1 [20.0]	1 [14.3]	14 [22.6]
• $\geq$ 25.0	55 [74.3]	4 [80.0]	6 [85.7]	45 [72.6]

Fuente: Registros del estudio.  
Tamaño de la serie: 74.

La Tabla 2 muestra las características demográficas, clínicas y antropométricas de los sujetos que se presentaron al corte final de la investigación. Prevalcieron las mujeres sobre los hombres. La edad promedio de la serie de estudio fue de 56.7  $\pm$  14.3 años. El 39.2% de la serie de estudio tenía edades  $\geq$  60 años. La edad fue independiente del sexo del sujeto: *Hombres*: 58.0  $\pm$  14.8 años vs. *Mujeres*: 56.2  $\pm$  14.2 años ( $\Delta = +1.8$ ;  $t = +0.511$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de medias independientes basado en la distribución “t” de Student).

Los factores de riesgo a la inclusión en el estudio se distribuyeron como sigue (en orden descendente): *Diabetes en familiares de primer grado*: 54.1%; *Hipertensión arterial*: 45.9%; *Dislipidemias*: 6.7%; y *Diabetes gestacional*: 5.4%; respectivamente.

El exceso de peso afectó al 74.3% de la serie de estudio en el momento inicial. El IMC fue independiente del sexo: *Hombres*: 27.7  $\pm$  6.7 Kg.m<sup>-2</sup> vs. *Mujeres*: 28.0  $\pm$  5.4 Kg.m<sup>-2</sup> ( $\Delta = -0.3$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de medias independientes basado en la distribución “t” de Student).

Tabla 3. Estado basal de los indicadores bioquímicos y hormonales de insulinoresistencia. Se presentan la media  $\pm$  desviación estándar del indicador, para toda la serie de estudio, y desagregado según el grupo de tratamiento. El símbolo “ $\Delta$ ” se refiere a la diferencia entre los valores finales y basales del indicador tras la sobrecarga con Dextrosa. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Indicador	Todos	A	B	C
Tamaño	74	5	7	62
Glicemia, mmol.L <sup>-1</sup>				
• En ayunas	5.1 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 1.0	5.3 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.7
• A las 2 horas	5.6 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 1.8	5.4 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 2.6
• $\Delta$ Glicemia	+0.5 $\pm$ 1.7	+0.6 $\pm$ 1.3	+0.1 $\pm$ 0.9	+0.5 $\pm$ 1.8
Insulinemia, $\mu$ UI.mL <sup>-1</sup>				
• En ayunas	22.0 $\pm$ 35.6	28.5 $\pm$ 43.1	4.8 $\pm$ 2.1	23.5 $\pm$ 36.8
• A las 2 horas	58.6 $\pm$ 51.9	40.3 $\pm$ 22.1	60.9 $\pm$ 30.4	58.9 $\pm$ 55.3
• $\Delta$ Insulinemia	+36.5 $\pm$ 54.4	+11.8 $\pm$ 50.9	+64.1 $\pm$ 29.2	+35.5 $\pm$ 56.1
Péptido C, pmol.L <sup>-1</sup>				
• En ayunas	3.1 $\pm$ 4.0	4.9 $\pm$ 7.7	3.2 $\pm$ 5.8	3.0 $\pm$ 3.4
• A las 2 horas	4.3 $\pm$ 4.8	4.0 $\pm$ 4.9	4.6 $\pm$ 3.7	4.3 $\pm$ 4.9
• $\Delta$ Péptido C	+1.1 $\pm$ 7.3	-0.9 $\pm$ 10.8	+1.4 $\pm$ 8.2	+1.3 $\pm$ 7.0
HOMA-IR	5.1 $\pm$ 8.2	5.6 $\pm$ 7.4	1.1 $\pm$ 0.6	5.5 $\pm$ 8.7
HOMA- $\beta$	3.8 $\pm$ 8.1	9.1 $\pm$ 18.3	0.5 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 7.3
Índice ISI	0.9 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3
HbA1c	5.5 $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 1.4	5.6 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 1.3
T4, nmol.L <sup>-1</sup>	158.0 $\pm$ 76.3	125.8 $\pm$ 39.2	154.5 $\pm$ 101.6	161.0 $\pm$ 75.9
TSH, UI.mL <sup>-1</sup>	3.2 $\pm$ 3.4	1.5 $\pm$ 1.6	2.2 $\pm$ 1.7	3.5 $\pm$ 3.6
Cortisol, nmol.L <sup>-1</sup>	506.8 $\pm$ 281.6	317.0 $\pm$ 212.3	514.0 $\pm$ 293.6	521.3 $\pm$ 283.4
Colesterol total, mmol.L <sup>-1</sup>	4.9 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.3	6.0 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 1.1
Triglicéridos, mmol.L <sup>-1</sup>	1.6 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 1.0
Proteínas totales, g.L <sup>-1</sup>	72.4 $\pm$ 9.1	70.4 $\pm$ 8.0	72.4 $\pm$ 4.5	72.5 $\pm$ 9.6
Albúmina, g.L <sup>-1</sup>	36.4 $\pm$ 4.5	35.0 $\pm$ 2.1	36.3 $\pm$ 2.4	36.5 $\pm$ 4.9
Creatinina, $\mu$ mol.L <sup>-1</sup>	97.5 $\pm$ 31.6	95.9 $\pm$ 46.6	87.9 $\pm$ 18.8	98.7 $\pm$ 31.7
eFG, mL.minuto <sup>-1</sup> * m <sup>2</sup> SC	67.5 $\pm$ 17.0	68.5 $\pm$ 24.6	70.8 $\pm$ 14.7	67.1 $\pm$ 16.9

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 74.

La Tabla 3 muestra el estado inicial de los indicadores humorales de insulinoresistencia que fueron ensayados en el presente estudio. A pesar de la plausibilidad de los datos, no se comprobaron diferencias significativas *entre-grupos* para 8 de los 13 indicadores ensayados. Las diferencias observadas fueron numéricas, y no se trasladaron a repercusiones clínicas. En tal sentido, el eFG

se encontraba preservado en todos los pacientes examinados, si bien los valores observados fueron marginalmente superiores al punto de corte usado para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica.

Se ha de señalar que los valores séricos basales de la insulina y el péptido C fueron mayores que la cota superior de referencia biológica. La insulina promedio constatada en el Grupo B fue menor que la *media-para-*

*todos-los-grupos*, y las medias estimadas para los grupos A y C, aunque el tamaño de los subgrupos integrados dentro de la presente serie de estudio impidió que estas diferencias se hicieran significativas ( $\chi^2 = 4.763$ ;  $p = 0.092$ ; test de Kruskal-Wallis para muestras independientes).

5.7%) para el diagnóstico de la presencia de estados aumentados de resistencia a la insulina. Además, el 45.9% de la serie de estudio mostró valores de la HbA1c  $> 5.7\%$ .

A la conclusión del seguimiento, se diagnosticaron 27 nuevos casos de DM tipo 2 según los criterios avanzados por la ADA

Tabla 4. Distribución de pacientes por grupo y detección de diabetes al final del estudio basados en criterios emitidos por la ADA en 3 momentos diferentes.

Grupo	Tratamiento	Tamaño	Criterios diagnósticos		
			2004	2010	2014
A	Metformina + Consejería dietética	5	0 [0.0]	1 [20.0]	2 [40.0]
B	Atorvastatina + Consejería dietética	7	0 [0.0]	1 [14.3]	2 [28.6]
C	Consejería dietética	62	12 [19.4]	17 [27.4]	23 [37.1]
Totales		74	12 [16.2]	19 [25.7]	27 [36.5]

Fuente: Registros del estudio.  
Tamaño de la serie: 74.

El índice HOMA-IR promedio fue de  $5.1 \pm 8.2$ . El 39.1% de los pacientes tenía valores del índice HOMA-IR  $> 2.6$ : punto de corte empleado en el diagnóstico de IR. Las diferencias observadas *de-grupo-a-grupo* no alcanzaron significación estadística debido, en parte, a la plausibilidad de los datos. Igualmente, el índice HOMA- $\beta$  promedio fue de  $3.8 \pm 8.2$ . De acuerdo con este índice, solo el 17.6% de la serie de estudio tuvo valores basales del índice HOMA- $\beta > 4.6$ .

Por su parte, el índice ISI promedio fue  $0.9 \pm 0.4$ . No se encontraron diferencias *de-grupo-a-grupo*. El 35.1% de los sujetos tuvo valores del índice ISI  $< 0.7$ , indicando con ello la presencia de IR.

En todos los subgrupos se apreció que los valores promedio de la HbA1c fueron mayores que el punto de corte (fijado en

en el año 2014.

La Tabla 4 muestra la incidencia de la DM tipo 2 segregada según los distintos subgrupos de la serie de estudio y los criterios emitidos por la ADA en diferentes momentos. Según el criterio seguido, la incidencia *para-todos-los-grupos* de la DM tipo 2 fue como sigue: ADA 2004: 16.2%; ADA 2010: 25.7% ( $\Delta = +9.5\%$  respecto de los criterios emitidos en el año 2014); y ADA 2014: 36.5% ( $\Delta = +20.3\%$ ); respectivamente. La incidencia de la DM tipo 2 desagregada según el subgrupo de pertenencia, se comportó como sigue: Grupo A: 40.0% ( $\Delta = +40.0\%$  respecto de los criterios emitidos en el 2004); Grupo B: 28.6% ( $\Delta = +28.6\%$ ); y Grupo C: 37.1% ( $\Delta = +17.7\%$ ).

Si se tiene el efecto de la consejería dietética como el denominador de la construcción epidemiológica (esto es:  $RR = 1.0$ ), el riesgo relativo (RR) de desarrollar DM tipo 2 en las 2 ramas de tratamiento que adicionaron un medicamento a la consejería dietética fue como sigue: *Grupo A* = 1.18 ( $p > 0.05$ ) vs. *Grupo B* = 0.77 ( $p > 0.05$ ).

Finalmente, la Tabla 5 muestra los cambios observados en los indicadores humorales de la IR que se administraron en este estudio al cierre de la ventana de seguimiento del sujeto. Se constataron incrementos de los valores post-carga de la glicemia, la insulinemia y el péptido C, independientemente del grupo de pertenencia. Se hace la excepción del comportamiento de la insulinemia en el grupo B, en virtud de los valores basales inferiores (numéricamente) que se observaron inicialmente en estos sujetos.

Los incrementos de los valores post-carga de la glicemia y la insulinemia se trasladaron hacia cifras disminuidas de los índices empleados para la identificación de los estados de IR, pero la frecuencia de estados de IR en la serie de estudio se elevó (excepción hecha del índice HOMA- $\beta$ ): *Índice HOMA-IR*: 59.5% ( $\Delta = +20.3\%$ ); *Índice HOMA- $\beta$* : 16.2% ( $\Delta = -1.4\%$ ); e *Índice ISI*: 55.4% ( $\Delta = +20.3\%$ ); respectivamente. El comportamiento de los subgrupos según el índice empleado de IR pudiera estar afectado por el tamaño del efectivo muestral y la plausibilidad de los datos.

Por el contrario, los cambios observados en las restantes variables no tuvieron significación clínica, y se consideraron como variaciones estacionales dentro del intervalo de referencia biológica del indicador.

## DISCUSIÓN

Este trabajo ha presentado la evolución, tras 10 años de seguimiento, de indicadores humorales selectos de la resistencia periférica a la insulina en sujetos con riesgo incrementado de DM tipo 2. Como tal, el trabajo se destaca de entre los contenidos de la RCAN por el tratamiento novedoso que se ha hecho del diagnóstico de la resistencia a la insulina.

Hasta hoy, el diagnóstico de la DM tipo 2 ha descansado (casi por completo) sobre una glicemia en ayunas  $\geq 7 \text{ mmol.L}^{-1}$  ( $\equiv 126 \text{ mg.dL}^{-1}$ ); o una glicemia postcarga  $\geq 11.1 \text{ mmol.L}^{-1}$  ( $\equiv 200 \text{ mgdL}^{-1}$ ), pero muchos casos de DM tipo 2 ya presentan complicaciones en el momento en que se reconoce la presencia de la enfermedad.<sup>41-42</sup> Lo anterior justifica la exploración activa de los sujetos propensos al desarrollo de la enfermedad, al menos en las poblaciones donde concurren 2 (e incluso más) factores de riesgo.<sup>43-44</sup>

La ADA ha establecido nuevos criterios diagnósticos de la DM tipo 2 después de la introducción de la HbA1c en el perfil diagnóstico del sujeto diabético:<sup>2,45</sup> una HbA1c  $\geq 6.5\%$  es indicativa *per se* de DM tipo 2, mientras que un valor  $\geq 5.7\%$  hablaría de estados alterados del metabolismo glucídico.

A pesar de que en los pacientes incluidos en el presente estudio concurrían varios factores de riesgo de desarrollo de DM tipo, entre ellos, la carga genética familiar y la presencia de exceso de peso y obesidad, los indicadores empleados para calificar la resistencia a la insulina no superaron el punto de corte que les son propios. Se hace la excepción de la insulinemia y el péptido C.

Tabla 5. Cambios observados en los indicadores de insulinoresistencia a la conclusión de la ventana de observación del estudio. Leyenda:  $\Delta = t_{10} - t_1$ .  $\Gamma = v_{2 \text{ horas}} - v_{\text{ayunas}}$ .  $\Lambda = \Delta_{t10} - \Delta_{t1}$ .  $t_0$ : valor basal del indicador.  $t_{10}$ : valor observado tras 10 años de seguimiento.

Característica	Todos	A	B	C
Tamaño	74	5	7	62
<b>Glicemia, mmol.L<sup>-1</sup></b>				
• En ayunas	5.7 ± 1.7	5.6 ± 0.9	5.3 ± 0.7	5.8 ± 1.9
$\Delta$	+0.6 ± 1.7	+0.1 ± 0.5	+0.0 ± 0.7	+0.7 ± 1.9
• A las 2 horas	8.3 ± 4.2	11.2 ± 7.5	7.3 ± 2.7	8.2 ± 4.0
$\Gamma$	+2.6 ± 3.7 <sup>¶</sup>	+5.6 ± 6.8 <sup>¶</sup>	+2.0 ± 2.6 <sup>¶</sup>	+2.4 ± 3.4 <sup>¶</sup>
$\Lambda$	+2.1 ± 3.5 <sup>¶</sup>	+5.0 ± 6.7 <sup>¶</sup>	+1.9 ± 2.7 <sup>¶</sup>	+1.9 ± 3.3 <sup>¶</sup>
<b>Insulinemia, <math>\mu\text{UI.mL}^{-1}</math></b>				
• En ayunas	18.7 ± 15.5	6.0 ± 4.2	19.5 ± 15.6	19.7 ± 15.7
$\Delta$	-1.5 ± 36.5	-20.9 ± 43.7	+18.0 ± 17.3	-2.1 ± 36.9
• A las 2 horas	90.7 ± 106.9	36.3 ± 28.4	77.4 ± 46.2	96.6 ± 114.5
$\Gamma$	+72.0 ± 102.1 <sup>¶</sup>	+30.3 ± 24.3 <sup>¶</sup>	+57.9 ± 52.4 <sup>¶</sup>	+77.0 ± 109.5 <sup>¶</sup>
$\Lambda$	+33.7 ± 114.8 <sup>¶</sup>	+16.9 ± 60.2 <sup>¶</sup>	-9.5 ± 53.5	+40.0 ± 122.4 <sup>¶</sup>
<b>Péptido C, pmol.L<sup>-1</sup></b>				
• En ayunas	2.2 ± 1.3	1.4 ± 0.8	2.7 ± 1.0	2.2 ± 1.3
$\Delta$	-1.0 ± 4.3	-3.5 ± 7.3	-0.6 ± 5.3	-0.8 ± 3.9
• A las 2 horas	9.1 ± 9.8	7.3 ± 3.5	19.7 ± 26.8	8.0 ± 5.4
$\Gamma$	+6.9 ± 9.8 <sup>¶</sup>	+5.9 ± 3.0 <sup>¶</sup>	+17.1 ± 27.1 <sup>¶</sup>	+5.8 ± 5.3 <sup>¶</sup>
$\Lambda$	+5.8 ± 11.9 <sup>¶</sup>	+6.9 ± 9.5 <sup>¶</sup>	+15.7 ± 29.1 <sup>¶</sup>	+4.6 ± 8.2 <sup>¶</sup>
<b>Índice HOMA-IR</b>				
	4.9 ± 4.6	1.4 ± 1.0	4.6 ± 3.6	5.2 ± 4.7
$\Delta$	-0.2 ± 8.1	-4.2 ± 7.5	+3.4 ± 3.9	-0.2 ± 8.4
<b>Índice HOMA-<math>\beta</math></b>				
	3.7 ± 12.7	0.9 ± 0.8	2.6 ± 2.8	4.1 ± 13.8
$\Delta$	-0.1 ± 14.1	-8.3 ± 17.7	+2.0 ± 2.8	+0.3 ± 14.6
<b>Índice ISI</b>				
	0.7 ± 0.4	1.1 ± 0.4	0.6 ± 2.3	0.7 ± 0.4
$\Delta$	-0.2 ± 0.5	+0.2 ± 0.3	-0.2 ± 0.2	-0.2 ± 0.5
<b>T4, nmol.L<sup>-1</sup></b>				
	85.0 ± 24.4	101.0 ± 34.9	79.6 ± 32.7	84.3 ± 22.4
$\Delta$	-73.1 ± 82.3	-24.8 ± 59.9	-74.9 ± 112.5	-76.7 ± 80.1
<b>TSH, UI.mL<sup>-1</sup></b>				
	3.9 ± 7.9	2.3 ± 1.7	6.5 ± 7.8	3.8 ± 8.2
$\Delta$	+0.7 ± 9.0	+0.8 ± 2.2	+4.3 ± 8.3	+0.3 ± 9.4
<b>Cortisol, nmol.L<sup>-1</sup></b>				
	423.0 ± 264.3	431.8 ± 300.3	412.7 ± 265.7	423.5 ± 266.1
$\Delta$	-73.5 ± 385.2	-114.8 ± 333.9	-101.3 ± 282.2	-73.5 ± 385.2
<b>Colesterol total, mmol.L<sup>-1</sup></b>				
	5.5 ± 1.1	5.3 ± 0.7	6.1 ± 0.5	5.5 ± 1.2
$\Delta$	+0.6 ± 1.4	-0.2 ± 1.4	+0.1 ± 0.5	+0.7 ± 1.5
<b>Triglicéridos, mmol.L<sup>-1</sup></b>				
	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.6	1.8 ± 0.9	1.6 ± 0.8
$\Delta$	+0.0 ± 1.2	-0.2 ± 0.6	-0.4 ± 0.6	+0.07 ± 1.2
<b>Proteínas totales, g.L<sup>-1</sup></b>				
	70.2 ± 9.9	65.0 ± 8.7	71.3 ± 8.6	70.5 ± 10.1
$\Delta$	-2.2 ± 13.5	-5.4 ± 11.6	-1.1 ± 8.4	-2.1 ± 14.3
<b>Albúmina, g.L<sup>-1</sup></b>				
	38.8 ± 5.8	41.2 ± 7.1	40.8 ± 6.3	38.4 ± 5.6
$\Delta$	+2.4 ± 6.4	+6.2 ± 5.9	+4.5 ± 7.2	+1.9 ± 6.3
<b>Creatinina, <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math></b>				
	89.6 ± 22.1	79.9 ± 8.3	83.8 ± 12.7	91.0 ± 23.5
$\Delta$	-7.9 ± 37.6	-16.1 ± 45.1	-4.2 ± 17.0	-7.7 ± 39.0
<b>eFG, mL.minuto<sup>-1</sup> * m<sup>2</sup> SC</b>				
	64.6 ± 16.0	65.4 ± 23.1	67.7 ± 13.7	64.2 ± 15.9
$\Delta$	-2.9 ± 1.5	-3.1 ± 1.7	-3.1 ± 1.1	-2.9 ± 1.5

<sup>¶</sup> p < 0.05.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 74.

La insulinemia promedio basal superó la cota de los 20  $\mu\text{UI}\cdot\text{mL}^{-1}$ , si bien el cambio poscarga no fue diferente del anticipado. La resistencia a la insulina se inicia larvadamente en el sujeto en el que concurren diferentes factores de riesgo, por cuanto el organismo es capaz de responder a la hiperglicemia crónica con un aumento en la producción pancreática de insulina.<sup>46-47</sup> La duración de esta respuesta hiperinsulínica compensatoria podría estar determinada genéticamente.<sup>48</sup> Por la misma razón, la curva de aparición plasmática del péptido C sigue el comportamiento de la insulina, pero sin hacerse significativamente patológica.

No obstante las mínimas afectaciones observadas inicialmente de la glicemia y la insulinemia, la IR estaba presente en la tercera parte de la serie de estudio. Este hallazgo debe alertar a los grupos básicos de trabajo sobre el significado de la glicemia en ayunas en una población expuesta a los factores de riesgo de la DM2.

La resistencia a la insulina sobre la que erige la DM tipo 2 debería acompañarse de dislipidemia, más en una población como la estudiada con prevalencia elevada del exceso de peso y la obesidad. Ello debería haberse trasladado a cifras alteradas de las distintas fracciones lipídicas séricas, pero no fue el caso en la serie de estudio examinada. Este hallazgo reafirma las complejas interacciones que sostienen entre las diversas rutas metabólicas involucradas en el aprovechamiento y utilización de la energía nutrimental.

En el momento de la inclusión del sujeto en este estudio, los valores promedio de la Hb1Ac se encontraban ya elevados. De hecho, el 45.9% de la serie de estudio tenía una Hb1Ac  $> 5.7\%$ , a pesar de la aparente constancia de la glicemia basal en el momento inicial. La HbA1c es un indicador de la glicosilación no-enzimática (léase también inespecífica) de las proteínas sanguíneas,<sup>49</sup> y expresa estados de

hiperglicemia cronicados en el tiempo, no controlados terapéuticamente.

Transcurridos los 10 años de seguimiento, y según los nuevos criterios emitidos por la ADA,<sup>2,45</sup> poco más de la tercera parte de la serie de estudio fue diagnosticada con DM tipo 2. Sin embargo, los valores basales de los indicadores humorales de insulinoresistencia no difirieron de los observados en el primer corte, y en muchos casos, fueron inferiores. El cambio observado en cada indicador tras la carga con Dextrosa fue significativamente mayor, pero tampoco superó los puntos de corte avanzados para el diagnóstico de la DM tipo 2. De igual manera, durante el tiempo transcurrido se constató la disminución (o, por lo menos, el no aumento) de los valores inicialmente obtenidos del IMC.

La aparente constancia de los valores precarga de la glicemia y la insulinemia, y las mínimas variaciones tras el reto con Dextrosa, contrataron con un incremento de la frecuencia de los estados de IR al cierre del estudio. Llegado este momento, más de la mitad de los sujetos mostraron valores elevados de los índices empleados para describir la IR.

Aunque el estudio presente no se propuso ahondar en las características operacionales de un índice u otro de IR, llamó la atención el comportamiento del índice HOMA- $\beta$ . De acuerdo con este índice, la IR solo estaba presente en la octava parte de la serie de estudio, y esta proporción no se modificó durante la conducción de la investigación.

El índice HOMA- $\beta$  ayudaría a detectar el agotamiento de la función de las células  $\beta$  entre aquellos sujetos con IR demostrada.<sup>50-</sup>

<sup>51</sup> Si éste fuera el caso, entonces la funcionalidad endocrina del páncreas estaría preservada (todavía) en algunos de los sujetos examinados: una evidencia que

apuntaría hacia la efectividad de las intervenciones dietéticas y farmacológicas hechas.

Los hallazgos expuestos anteriormente apuntarían hacia el papel de la Hb1Ac en el diagnóstico de la DM tipo 2, tal y como ha sido la recomendación hecha por la ADA. De hecho, todos (menos uno de) los pacientes diagnosticados como DM tipo 2 al cierre del estudio exhibían valores elevados de la Hb1Ac. Luego, la HbA1c podría detectar un número mayor de diabéticos antes que la glicemia en ayunas o tras una carga con Dextrosa: los indicadores clásicamente aceptados (y administrados) en el diagnóstico de la DM tipo 2. La glicemia en ayunas sólo expresaría el estado metabólico puntual en el momento del examen, y pudiera ser susceptible a modificaciones dietéticas introducidas escasos días antes del ensayo, entre otros factores. Por su parte, la Hb1Ac señala cómo ha estado funcionando la maquinaria metabólica del sujeto hasta 3 meses antes del *test*. No solo eso: la Hb1Ac pudiera participar en la génesis y propagación de la disfunción endotelial.<sup>52</sup> Luego, la educación del sujeto en la observancia de valores de la Hb1Ac  $\leq 4.5\%$  podría servir para reducir la aparición de las complicaciones asociadas a la DM tipo 2.<sup>53</sup>

Las consideraciones costo-beneficio impiden (por ahora) la extensión de la determinación de la Hb1Ac a los escenarios de primer contacto con el equipo de salud del sujeto en riesgo de DM tipo 2. Iguales consideraciones pesan sobre la prueba oral de tolerancia a la carga con Dextrosa. En tal sentido, y en un mundo cada vez más marcado por los factores de riesgo de aparición de las enfermedades crónicas no transmisibles (la DM tipo 2 entre ellas), se ha propuesto la reducción del punto de corte de evaluación de la glicemia en ayunas a 5.6

mmol.L<sup>-1</sup> ( $\equiv 100$  mg.dL<sup>-1</sup>). Se hablaría entonces de una “disglicemia en ayunas”.<sup>54</sup>

La disglicemia en ayunas puede ser la expresión bioquímica de la resistencia hepática a la acción de la insulina, y se correlaciona en un 70% con la resistencia periférica a la hormona.<sup>55</sup> Varios estudios epidemiológicos han sugerido que la reducción del punto de corte de la glicemia en ayunas a 5.6 mmol.L<sup>-1</sup> podría optimizar la exactitud diagnóstica de la glicemia en ayunas, máxime cuando en el individuo concurren exceso de peso, obesidad e hipertrigliceridemia.<sup>56</sup>

No obstante sus ventajas en el diagnóstico más temprano de los estados alterados del metabolismo glucídico, la prediabetes, y la propia DM tipo 2, la adopción de un nuevo punto de corte para la glicemia en ayunas ha chocado con críticas y escepticismo,<sup>57-59</sup> pues supondría la “medicalización” de un número importante de personas en las que, de otra manera, no se justificaría iniciar acciones farmacológicas.

Una elección sostenible de cribado de la DM tipo 2 sería el empleo de escalas de riesgo de Diabetes, tal y como se han desarrollado para el riesgo cardiovascular.<sup>60-61</sup> En Europa se dispone de la escala FINDRISC basada en datos clínicos allegados mediante estudios longitudinales, y que permite el cribado (incluso el autocribado) no invasivo.<sup>62</sup> Aun aceptando todas las críticas que se le puedan hacer a este tipo de instrumento, las escalas de riesgo de DM tipo 2 podrían ser una opción relevante de cribado poblacional. Se avizoran entonces otras avenidas de indagación en el pesquijaje de la DM tipo 2 cuando una escala de riesgo de desarrollo de la condición (como la FINDRISC) sea administrada a sujetos como los descritos en este trabajo, de conjunto con la realización de los indicadores humorales y antropométricos de la resistencia a la insulina.

## CONCLUSIONES

Transcurridos 10 años de seguimiento, se observó una incidencia del 36.5% de DM tipo 2 entre sujetos con riesgo aumentado para la aparición de esta condición. No se comprobaron cambios importantes en 10 de los 19 indicadores humorales administrados a los sujetos participantes. Los valores pre-carga iniciales de la insulinemia y el péptido C estaban elevados, pero los cambios pos-carga no fueron bioquímicamente significativos. No obstante, la resistencia a la insulina afectaba a la mitad de los sujetos examinados; y todos (menos uno) de ellos mostró valores elevados de la Hb1Ac. La inclusión de la Hb1Ac dentro de la construcción de caso de la DM tipo 2 (como ha sugerido la ADA) podría significar un diagnóstico superior de la condición.

### *Limitaciones del estudio*

La caída del efectivo muestral es un elemento consustancial con los estudios de seguimiento a largo plazo, como el que se ha reseñado en este trabajo. Esta caída pudiera explicar (en parte) la limitada potencia de los tests estadísticos administrados.

## AGRADECIMIENTOS

Policlínico Docente Comunitario Reina (Centro Habana, La Habana, Cuba), por el apoyo brindado durante la conducción del proyecto de diagnóstico, intervención y prevención última de la DM tipo 2.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado en la preparación de este artículo.

## SUMMARY

**Rationale:** Early screening of Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) is needed in a scenery dominated by risk factors. **Objective:** To assess changes occurring in select humoral markers of insulin resistance (IR) after 10 years of follow-up in individuals at risk of T2DM. **Study design:** Prospective, longitudinal, analytical. **Study serie:** Seventy-four patients (Males: 29.7%; Average age:  $56.7 \pm 14.3$  years; Ages  $\geq 60$  years: 39.2%) assisted at the medical post number 20 of the Reina Polyclinic (county of Centro Habana, Havana city, Cuba) between September 2004 and August 2014 at risk of T2DM (Family history of Diabetes: 54.1%; Blood hypertension: 45.9%; Body Mass Index  $\geq 25.0$  Kg.m<sup>-2</sup>: 74.3%). Examined patients had been assigned to either of 3 pharmacological intervention legs: Group A: Metformine: 800 milligrams daily (6.7%); Group B: Atorvastatine: 20 milligrams daily (10.9%); and Group C: No medication (83.8%); respectively. **Methods:** Glycaemia, insulinemia and C peptide values were assayed before and after a Dextrose load on both moments of the study. Corresponding insulin resistance (IR) indexes were constructed. Biochemical profile was completed with serum creatinine, albumin and lipids, thyroid hormones and cortisol, and glycated hemoglobin (Hb1Ac). T2DM incidence at the study closure was estimated. **Results:** Preload insulinemia and C peptide C were increased at the initial moment, but this behavior did not translated to the post-load values. Changes observed on closure represented only seasonal variations without clinical repercussion. Humoral behavior was independent from administered medication. IR was a frequent finding at study start: HOMA-IR: 39.1%; ISI: 35.9%. Forty-five-point-nine percent of the study serie had initial values of HbA1c  $> 5.7\%$ . Incidence of T2DM was 36.5%. Relative risk of T2DM was independent from treatment leg. IR affected more than half of the subjects ( $\Delta = +20.3\%$ ). All (but one of) the patients diagnosed with T2DM exhibited high HbA1c values on closure. **Conclusions:** Elevated Hb1Ac might signal those subjects at increased risk of T2DM after 10 years of follow-up, in spite of the

*apparent constancy of traditional humoral markers of IR. García Vichot L, Alonso Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E. Changes in humoral markers of insulin resistance in adults at risk type 2 Diabetes mellitus. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(2):302-320. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

*Subject headings: Type 2 Diabetes mellitus / Insuline resistance / Risk factors / Basal glycemia / Glycated hemoglobin.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2014;122:384-6.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S67-S74.
3. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monitor* 2006;12(7):RA130-RA147.
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14(Suppl):S1-S85.
5. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:1676-85.
6. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 Diabetes mellitus- Present and future perspectives. *Nature Rev Endocrinol* 2011;8:228-36.
7. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diab Res Clin Pract* 2013; 103:137-49.
8. Ruiz Ramos M, Escolar Pujolar A, Mayoral Sánchez E, Corral San Laureano F, Fernández Fernández I. La Diabetes mellitus en España: Mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gaceta Sanitaria* [Madrid] 2006;20:15-24.
9. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2013. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2014. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>. Fecha de última visita: 25 de Junio del 2016.
10. Vilas MM, Pérez LP. La Diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares: Un problema social de salud. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2000;1: 68-73.
11. Conesa González AI, Díaz Díaz O, Conesa del Río JR, Domínguez Alonso E. Mortalidad por Diabetes mellitus y sus complicaciones, Ciudad de La Habana, 1990-2002. *Rev Cubana Endocrinol* 2010;21:35-50.
12. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3-10.
13. Szoke E, Gerich JE. Role of impaired insulin secretion and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Comprehensive Ther* 2005; 31:106-12.
14. 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. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
15. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control Diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1872-94.
16. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka

- P; *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
17. Allende Vigo MZ. Diabetes mellitus prevention. *Am J Ther* 2015;22:68-72.
  18. Ruffin MT, Nease DE, Sen A, Pace WD, Wang C, Acheson LS, Rubinstein WS, O'Neill S, Gramling R. Effect of preventive messages tailored to family history on health behaviors: The Family Healthware Impact trial. *Ann Fam Med* 2011;9:3-11.
  19. Assendelft WJJ, Nielen MMJ, Hetinga DM, van der Meer V, van Vliet M, Drenthen AJM, Schellevis FG, van Oosterhout MJW. Bridging the gap between public health and primary care in prevention of cardiometabolic diseases; background of and experiences with the Prevention Consultation in The Netherlands. *Fam Pract* 2012;29(Suppl 1):i126-i131.
  20. World Health Organization. Global report on Diabetes. Geneva: 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254649/1/9789243565255-spa.pdf>. Fecha de última visita: 3 de Julio del 2016.
  21. World Health Organization. Diabetes action now: An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. Geneva: 2004. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924159151X.pdf>. Fecha de última visita: 6 de Julio del 2016.
  22. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D; for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. 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.
  23. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
  24. Fonseca V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 Diabetes mellitus. *Cur Med Res Op* 2003;19:631-5.
  25. Bastarrachea RA, Laviada Molina H, Vázquez Chávez C. Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de pre-diabetes. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12:90-6.
  26. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:5-20.
  27. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: The current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19: 708-23.
  28. Schriger DL, Lorber B. Lowering the cut point for impaired fasting glucose: Where is the evidence? Where is the logic? *Diabetes Care* 2004;27:592-5.
  29. Genuth S. Lowering the criterion for impaired fasting glucose is in order. *Diabetes Care* 2003;26:3331-2.
  30. De Vegt F, Dekker JM, Jager A; *et al.* Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 Diabetes in a Dutch population *JAMA* 2006;289: 76-9.
  31. Rodríguez-Ojea A, Alonso C, Yarnell JWG, Woodside JA. Status of novel cardiovascular risk factors and cardiovascular disease risk in an urban Cuban population- A pilot study. *J Health Popul Nutr* 2011;29:510-5.
  32. Porrata C, Castro D, Rodríguez L, Martín I, Sánchez R, Gámez AI; *et al.* Guías alimentarias para la población cubana mayor de dos años de edad.

- INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 2009.
33. Manual de Encuestas de Dieta (Editores: Madrigal Fritsch H, Martínez Salgado H). Serie Perspectivas en Salud Pública. Número 23. Instituto Nacional de Salud Pública. Morelos, México: 1996.
  34. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. International Biological Program. Handbook number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
  35. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Second Edition. Human Kinetics Books. Champaign [Illinois]: 1991. pp 44-47.
  36. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alagband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995;346:120-1.
  37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19
  38. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998;63(2):134-4.
  39. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70
  40. World Medical Association. Declaration of Helsinki on the ethical principles for medical research involving human subjects. *Eur J Emergency Med* 2001;8: 221-3.
  41. Hatunic M, Burns N, Finucane F, Mannion C, Nolan JJ. Contrasting clinical and cardiovascular risk status between early and later onset type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2: 73-5.
  42. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: Losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003;26: 2999-3005.
  43. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs. Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 Diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644-50.
  44. Buchaca Faxas EF. La pesquisa de los trastornos asintomáticos de la glucemia es una necesidad. *Rev Cubana Endocrinol* 2013;24(2):0-0. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.org/php/article/XML.php?pid=S1561-29532013000200001&lang=es>. Fecha de última visita: 30 de Junio del 2016.
  45. Bennett C M, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetic Med* 2007;24:333-43.
  46. Kahn SE. The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4047-58.
  47. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 Diabetes. *Diabetologia* 2003;46: 3-19.
  48. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: What have we learned from GWAS? *Ann NY Acad Sci* 2010; 1212:59-77.
  49. Ahmed N. Advanced glycation endproducts- Role in pathology of

- diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21.
50. Albareda M, Rodríguez Espinosa J, Murugo M, De Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;43:1507-11.
  51. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M. Assessing progression to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2006;36:796-802.
  52. Wen Y, Skidmore JC, Porter-Turner MM, Rea CA, Khokher MA, Singh BM. Relationship of glycation, antioxidant status and oxidativestress to vascular endothelial damage in Diabetes. *Diab Obes Metab* 2002;4:305-8.
  53. Tshiananga JKT, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *The Diabetes Educator* 2012;38:108-23.
  54. Abujbara MA, Ajlouni KM. Approach to dysglycemia: Do we need to treat impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose? *Int J Diabetes Mellitus* 2009;1:22-5.
  55. Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Mari A, Adam KP; *et al.* Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes* 2013;62:1730-7.
  56. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Chitson P; *et al.* Impaired fasting glucose: How low should it go? *Diabetes Care* 2000;23:34-9.
  57. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q; *et al.* The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49:822-7.
  58. Dekker JM, Balkau B. Counterpoint: Impaired fasting glucose: The case against the new American Diabetes Association guidelines. *Diabetes Care* 2006;29:1173-5.
  59. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A; *et al.* Creating a pandemic of prediabetes: The proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004;47:1396-402.
  60. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: Towards earlier detection of type 2 Diabetes in general practice. *Diab Metab Res Rev* 2000;16:164-71.
  61. Schwarz PEH, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86-97.
  62. Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 Diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.

**ANEXOS**

Anexo 1. Indicadores humorales comprendidos dentro del perfil metabólico administrado a los sujetos participantes en este estudio.

Indicador	Valores de referencia
Glicemia en ayunas	4.2 – 6.1 mmol.L <sup>-1</sup>
PTOG	<i>Cifras esperadas:</i> Hasta 7.1 mmol.L <sup>-1</sup>
Glicemia 2 horas después de la ingestión de 75 gramos de Dextrosa	<i>Dudosas:</i> Hasta 11.0 mmol.L <sup>-1</sup> <i>Elevadas:</i> ≥ 11.1 mmol.L <sup>-1</sup>
Insulinemia en ayunas	4 – 18 μUI.mL <sup>-1</sup>
Insulinemia 2 horas después de la ingestión de 75 gramos de Dextrosa	<i>Cifras esperadas:</i> Entre 2 – 5 veces el valor basal
Péptido C en ayunas	0.36 – 1.12 pmol.L <sup>-1</sup>
Péptido C 2 horas después de la ingestión de 75 gramos de Dextrosa	<i>Cifras esperadas:</i> Entre 2 – 5 veces el valor basal
Hormonas tiroideas	
• T4	50 – 150 nmol.L <sup>-1</sup>
• T3	1.5 – 3.4 nmol.L <sup>-1</sup>
TSH	0.3 – 3.5 UI.mL <sup>-1</sup>
Cortisol	200 – 650 nmol.L <sup>-1</sup>
Colesterol total	<i>Cifras esperadas:</i> Hasta 5.2 mmol.L <sup>-1</sup> <i>Dudosas:</i> 5.2 – 6.2 mmol.L <sup>-1</sup> <i>Elevadas:</i> ≥ 6.2 mmol.L <sup>-1</sup>
Triglicéridos	<i>Cifras esperadas:</i> Hasta 1.7 mmol.L <sup>-1</sup> <i>Dudosas:</i> Entre 1.7 – 2.3 mmol.L <sup>-1</sup> <i>Elevadas:</i> > 2.3 mmol.L <sup>-1</sup>
Proteínas totales	66 – 87 g.L <sup>-1</sup>
Albumina	38 – 52 g.L <sup>-1</sup>
Creatinina	44 – 125 μmol.L <sup>-1</sup>
Filtrado glomerular, estimado	≥ 60 mL.minuto <sup>-1</sup> * m <sup>2</sup> superficie corporal