

# Evaluación de tres estudios internacionales multicéntricos prospectivos en el estudio y manejo de la diabetes mellitus

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, glicemia basal, glicemia posprandial, glicohemoglobina, tratamiento, complicaciones, control diabético.

**Key words:** Diabetes mellitus, basal glycemia, postprandial glycemia, glycohemoglobin (HbA1c), therapy, complications, diabetes control.

Recibido: 30/01/2006

Aceptado: 13/02/2006

Arturo M Terrés-Speziale\* \*\*

\* Representante de WASPaLM ante OPS.

\*\* Director Ejecutivo de Asesoría, Investigación y Desarrollo.

## Correspondencia:

Dr. Arturo M. Terrés Speziale  
Asesoría, Investigación y Desarrollo  
Blvd. Adolfo López Mateos 2109-501  
Del. Álvaro Obregón 01710 México, D.F.  
[www.qualitat.com.mx](http://www.qualitat.com.mx)  
E-mail: [aterres@aidmx.com](mailto:aterres@aidmx.com)

104

## Resumen

**Antecedentes:** Desde hace muchos años se estableció una posible relación entre la hiperglicemia crónica y las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus. Para confirmar la relación entre el control de la diabetes y la posibilidad de prevenir complicaciones, en los últimos veinte años en el Reino Unido, Japón y Estados Unidos, se generaron tres estudios clínicos, prospectivos, longitudinales, multicéntricos, aleatorios, bien controlados de reconocida importancia y trascendencia que confirmaron los beneficios del riguroso control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. **Objetivo:** Se trata de un artículo de revisión de la literatura internacional en el que se evalúa el diseño y se discuten los resultados de los tres protocolos para ponderar sus implicaciones en la Norma Mexicana correspondiente: NOM-015-SSA. **Material y métodos:** Se revisaron las publicaciones generadas por los proyectos denominados: UKPDS del Reino Unido, DCCT de los Estados Unidos y Canadá, y Kumamoto del Japón, con los cuales se genera un meta-análisis para visualizar las semejanzas, diferencias y conclusiones en conjunto. **Resultados:** El estudio más amplio es el que se llevó a cabo en el Reino Unido sobre diabetes mellitus tipo 2 ( $n > 5,000$ ). El estudio norteamericano fue el único que se diseñó específicamente para diabetes mellitus tipo 1. Los tres estudios

## Abstract

**Background:** For many years, a close relation had been considered between chronic hyperglycemia and vascular complications of diabetes mellitus. In order to establish the possibility of preventing complications through diabetes control, during the last twenty years several studies were developed in the United Kingdom, Japan and the United States of America. These three important, transcendent, prospective, longitudinal, multicentric, randomized and well controlled protocols have confirmed the benefits of strict control of glycemia on patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Purpose:** This is a revision of the corresponding publications of the three protocols in order to evaluate their design and discuss outcome in order to analyze the implications on the corresponding Mexican Standard for Diabetes. NOM-015-SSA. **Material and methodology:** Original publications generated by UKPDS from United Kingdom, DCCT from USA and Canada and Kumamoto from Japan were reviewed and main data was organized in order to allow a meta-analysis designed to visualize similarities, differences and to establish general conclusions. **Outcome:** The English study is the largest and longest protocol ever performed on diabetes mellitus type 2 ( $n > 5,000$ ). The american protocol was the only one specifically designed for diabetes mellitus type 1. All three stud-

evaluaron dos cohortes. Manejo intensivo *versus* convencional. Los grupos de manejo intensivo incluyeron automonitoreo de glucosa ( $> 1/\text{día}$ ), estableciendo metas para glucosa basal en ayuno  $< 120 \text{ mg/dL}$  y glucosa posprandial  $< 180 \text{ mg/dL}$ , HbA1c trimestral ( $< 7.0\%$ ), lo cual requirió del uso de insulina  $> 3/\text{día}$ . **Conclusiones:** En los tres estudios se demostró una reducción en la morbilidad de las cohortes bajo manejo intensivo, tanto en diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2; también se demostró la utilidad de la evaluación trimestral de la glicohemoglobina como marcador confiable en la reducción de complicaciones, considerando que por cada 1% de disminución de HbA1c se reduce la mortalidad en 35% y la morbilidad en 25%, incluyendo menor frecuencia de retinopatía en 70%, además de menos neuropatía determinada como menor frecuencia de macroalbuminuria (50 a 100%) y menos microalbuminuria (35 a 62%).

ies included two subgroups including intensive versus conventional management. Intensive care included glucose self-monitoring ( $> 1/\text{day}$ ), with analytical goals as follows: Fasting glucose  $< 120 \text{ mg/dL}$  and postprandial glucose  $< 180 \text{ mg/dL}$ , HbA1c every three months ( $< 7.0\%$ ), insulin therapy  $> 3/\text{day}$ . **Conclusions:** Each and every study demonstrated a reduction on morbimortality with intensive care, including type 1 and type 2 diabetes mellitus. Glucose self-monitoring on several hours per day was demonstrated to be absolutely essential, quarterly determination of HbA1c is the best indicator of therapeutical benefit considering that for every 1% reduction on HbA1c, mortality decreases on 35% and morbidity on 25%, including a lower frequency of retinopathy 70%, with better control of nephropathy measured as lower frequency of macroalbuminuria (100-50%) and microalbuminuria (62-35%)

## Introducción

Desde hace muchos años, sobre la base epidemiológica, con experimentos en animales de laboratorio y a través de la inferencia clínica retrospectiva, se estableció una relación causal entre la hiperglicemia crónica y las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus (DM) tanto en su forma macro en el ámbito de arterias y arteriolas, como en la microcirculación capilar, las cuales generan costos catastróficos en el sistema de salud, incluyendo manifestaciones:

- Neurológicas: accidente vascular cerebral es 2.5 veces más frecuente.
- Oftalmológicas: retinopatía y cataratas son causa de ceguera en 20%.
- Cardiacas: aterosclerosis, 30 a 60% de los pacientes con infarto son diabéticos.
- Vasculares: gangrena, 30% de los casos termina en amputación.
- Nefrológicas: insuficiencia renal está presente en 14% de los casos.

Hasta hace poco tiempo, este conocimiento representó un reto científico que había que afrontar de manera prospectiva, clínica y experimental, para confirmar la relación entre el control de la

diabetes y la posibilidad de prevenir las complicaciones. En los últimos veinte años se generaron tres estudios clínicos, prospectivos, longitudinales, multicéntricos, aleatorios, bien controlados de reconocida importancia y trascendencia, que confirmaron los beneficios del riguroso control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Estos trabajos fueron el UKPDS realizado en el Reino Unido,<sup>1-5</sup> el DCCT efectuado en Estados Unidos y Canadá,<sup>6-10</sup> y el Kumamoto desarrollado en Japón.<sup>11,12</sup>

Dada su trascendencia global, aplicabilidad clínica y utilidad práctica, resulta conveniente darles difusión en nuestro país y en nuestro idioma. Con base en esto, el objetivo de este trabajo es el de presentar de manera sucinta y clara las características, los resultados y las conclusiones más relevantes de esos tres importantes estudios.

## Estudios multicéntricos

**UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study** (estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido). Es el protocolo clínico sobre diabetes más grande jamás llevado a cabo en el mundo, con una duración de más de 20 años, en el que se invirtieron más de 20 millones de libras esterlinas y se involucraron 23 centros de aten-

ción a pacientes, para incluir más de 5,000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Su objetivo fue evaluar el impacto del control intensivo de la glicemia, considerando 21 indicadores clínicos. Para tal fin, los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: los que estuvieron en el grupo intensivo recibieron insulina de manera intensiva *versus* un tratamiento convencional con sulfonilureas para los que estuvieron en el grupo control. Los pacientes con sobrepeso fueron manejados con metformina. El UKPDS demostró que el control intensivo de la glicemia reduce la retinopatía en 25%, la disminución de la agudeza visual en 50%, la nefropatía en 33%, y la muerte asociada a diabetes en 35%. Se concluyó que metformina es la droga de elección en pacientes obesos. El UKPDS demostró de manera irrefutable que el tratamiento médico debe hacer énfasis en lograr la normalización de la glicemia y de la presión arterial a partir del momento en el que se establece el diagnóstico, ya que ésta es la única manera en la que se logra mantener la salud del paciente y se evitan las complicaciones cronicodegenerativas. Gracias a los resultados de este estudio, ha quedado claro que la diabetes tipo 2 es una condición lentamente progresiva, que por ningún motivo puede ser considerada como una forma benigna de diabetes, por lo que deberá ser tomada en consideración de manera seria y responsable en beneficio de la salud del paciente.

**DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial** (estudio de control de complicaciones de diabetes mellitus). Se trata de un estudio realizado en Estados Unidos y Canadá, que involucró más de 1,400 pacientes durante aproximadamente diez años, el cual dio fin a décadas de controversia sobre la necesidad del control estricto de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependiente) al demostrar que el tratamiento intensivo reduce las complicaciones vasculares. El DCCT consistió en dos estudios paralelos: 1) *Prevención primaria*: pacientes sin evidencia de complicaciones al inicio del

estudio y 2) *Prevención secundaria*: pacientes con presencia de complicaciones al inicio del estudio.

Ambos grupos fueron subdivididos en dos cohortes terapéuticas que incluyeron: detección y tratamiento convencional *versus* detección y tratamiento intensivo de hiperglicemia.

Entre los hallazgos más significativos del DCCT está la demostración de que una reducción de los niveles de glicohemoglobina (HbA1c) de 2% representa una reducción en la progresión de las complicaciones microangiopáticas de cuando menos 50% en diabetes tipo 1. En su fase más reciente, denominada EDIC (*The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*),<sup>7</sup> se pudo demostrar que el beneficio obtenido en el DCCT no sólo persiste, sino que se amplifica durante los años, alcanzando mejoría de 80% al comparar a los pacientes de manejo intensivo con los de terapia convencional. Las nuevas recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) se han extendido a la diabetes tipo 2; por lo que ahora también recomiendan el tratamiento intensivo para estos pacientes, con la única diferencia de que el uso de insulina es optativo, basándose la terapia en el uso de hipoglicemiantes orales, tratamiento de la hiperlipidemia y de la hipertensión, así como dieta, control de peso y ejercicio, para minimizar el riesgo cardiovascular.

**Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients** (estudio Kumamoto sobre control óptimo de diabetes en pacientes diabéticos tipo 2). El objetivo de este tercer estudio, realizado en Japón, fue el de valorar si el control intensivo de la glicemia puede disminuir la severidad de las complicaciones vasculares en el paciente con diabetes tipo 2 sin evidencia de las mismas al inicio del estudio (prevención primaria) y con lesiones existentes al comenzar el protocolo (prevención secundaria). Para tal fin, se llevó a cabo un estudio prospectivo de ocho años de duración en el que fueron incluidos 110 pacientes en dos grupos. En el de prevención primaria fueron asignados 55 pacientes sin retinopatía previa y en el de prevención secundaria, 55 enfermos con retino-

**Cuadro I.** Comparación de los tres estudios internacionales sobre el manejo de diabetes mellitus (DM) 1 y 2.

Reino Unido	Norteamérica EUA y Canadá	Japón
United Kingdom Prospective Diabetes Study <sup>1-5</sup> Estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido UKPDS DM tipo 2 N = 5,000 Tiempo = 20 años <b>Grupo 1.</b> Tratamiento intensivo con insulina > 3 x d Automonitoreo en sangre > 1 x d HbA1c trimestral Metas: GBA < 120 mg/dL GPP < 180 mg/dL <b>Grupo 2.</b> Tratamiento convencional con medicamentos orales <b>Objetivo:</b> Evaluar reducción de morbilidad, aplicando 21 parámetros de evaluación. <b>Resultados</b> Grupo 1: Redujo HbA1c: 9% a 7.0% Grupo 2: Redujo HbA1c: 9% a 7.9% <b>Clinica</b> Cada reducción de 1% de HbA1c Reduce mortalidad en 35% Reduce morbilidad en 25%	The Diabetes Control and Complications Trial <sup>6-10</sup> Estudio de control de complicaciones de diabetes mellitus DCCT DM tipo 1 N = 1,441 Tiempo = 10 años <b>Grupo 1.</b> Tratamiento intensivo con insulina > 3 x d Automonitoreo en sangre > 1 x d HbA1c trimestral Metas: GBA < 120 mg/dL GPP < 180 mg/dL <b>Grupo 2.</b> Tratamiento convencional con insulina < 3 x d Automonitoreo en sangre u orina 1 x d <b>Objetivo:</b> Evaluar reducción de complicaciones vasculares. Primarias: ausentes al inicio del estudio. Secundarias: presentes al inicio del estudio. <b>Resultados:</b> Grupo 1: GBA = 155 mg/dL HbA1c = 7.1% Grupo 2: GBA = 231 mg/dL HbA1c = 9.0 % <b>Clinica:</b> Tratamiento intensivo Redujo retinopatía en 76% Redujo macroalbúminuria en 56% Redujo microalbúminuria en 35%	Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients <sup>11,12</sup> Estudio de control óptimo de diabetes mellitus tipo 2 Kumamoto DM Tipo 2 N = 110 Tiempo = 8 años <b>Grupo 1.</b> Tratamiento intensivo con insulina > 3 x d Automonitoreo en sangre > 1 x d HbA1c trimestral Metas: GBA < 120 mg/dL GPP < 180 mg/dL <b>Grupo 2.</b> Tratamiento convencional con insulina < 3 x d Automonitoreo en sangre u orina 1 x d <b>Objetivo:</b> Evaluar reducción de complicaciones vasculares. Primarias: ausentes al inicio del estudio. Secundarias: presentes al inicio del estudio. <b>Resultados:</b> Grupo 1: GBA 157 mg/dL GPP 200 mg/dL HbA1c 7.1 % Grupo 2: GBA 221 mg/dL GPP 237 mg/dL HbA1c 9.4% <b>Clinica:</b> Tratamiento intensivo Redujo retinopatía en 76% Redujo macroalbúminuria en 100% Redujo microalbúminuria en 62%
<b>Conclusiones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus se pueden prevenir por medio del diagnóstico temprano y del tratamiento intensivo de la hiperglicemia, de la hiperlipidemia y de la hipertensión arterial.</li> <li>La educación del paciente, la dieta y el ejercicio físico juegan un papel fundamental.</li> <li>El automonitoreo de la glicemia capilar del paciente es un factor decisivo en la toma de decisiones diarias que debe llevar a cabo el propio paciente.</li> <li>Es indispensable el establecimiento y alcance de metas terapéuticas rigurosas: GBA &lt; 110 mg/dL, GPP &lt; 180 mg/dL, HbA1c &lt; 6.5%.</li> <li>La determinación trimestral de la HbA1c es un indicador sumamente confiable de la respuesta clínica y de la prevención de complicaciones.</li> </ul>		

patía simple. Los grupos fueron subdivididos en forma aleatoria para darles manejo intensificado (más de tres aplicaciones de insulina intermedia al día) *versus* tratamiento convencional (menos de dos aplicaciones diarias). Periódicamente se evaluó la evolución de las complicaciones vasculares durante los ocho años que duró el estudio, haciendo énfasis en la retinopatía, neuropatía sobre la base de la conducción nerviosa en el nervio mediano y neuropatía en función de normoalbuminuria, microalbuminuria y macroalbuminuria. Los resultados demostraron que tanto en el grupo de prevención primaria como en el de prevención secundaria la evolución de las complicaciones fue mayor en el grupo con manejo convencional que con el de tratamiento intensificado ( $p < 0.05$ ). Sobre la base de este estudio se estableció que las metas terapéuticas para el Japón deben ser de  $\text{HbA1c} < 6.5\%$ , glucosa basal en ayuno  $< 110 \text{ mg/dL}$  y glicemia posprandial de dos horas  $< 180 \text{ mg/dL}$ .

108

El cuadro 1 resume el diseño, los hallazgos y las conclusiones más relevantes de los tres estudios en forma comparativa.

## Discusión

Diabetes mellitus es un padecimiento conocido desde hace más de 3,000 años, de la cual se encuentra descripción en el papiro egipcio de Smith que data del 1,500 a.C. También existen evidencias que indican que chinos, hindúes, árabes y griegos de la antigüedad la conocían. En 1869, Paul Langerhans descubrió en el páncreas los islotes que llevan su nombre. En 1889, Minkowski y Von Mering como consecuencia de los experimentos de la extirpación del páncreas, llegaron a la conclusión de que la causa de la diabetes mellitus reside en la carencia de una secreción interna. En 1893, Laguesse fue el primero en sospechar que las células beta de los islotes de Langherhans son de secreción endocrina. En 1921, Banting y Best lograron aislar la insulina, habiendo tratado con

éxito a un joven de 14 años en 1922.<sup>13</sup> Actualmente se considera que por cada diabético conocido existe uno desconocido, que la frecuencia de la enfermedad en las zonas metropolitanas supera hasta en dos veces la de las zonas rurales y que, por factores diversos, la frecuencia de la enfermedad se encuentra en aumento.<sup>14,15</sup>

Aproximadamente 13 millones de personas padecen diabetes mellitus en Estados Unidos; menos de 10% son insulinodependientes (diabetes mellitus insulinodependiente [DMID] o diabetes mellitus tipo 1); más de 90% no requieren de insulina para su control (diabetes mellitus no insulinodependiente [DMNID] o diabetes mellitus tipo 2). Alrededor de 30% de ambos grupos (diabetes mellitus 1 y 2) desarrollan neuropatía diabética progresiva, sobre todo los grupos hispánicos, negros e indoamericanos.

En México, las estadísticas de la Secretaría de Salud señalan que la morbilidad debida a esta enfermedad se encuentra en aumento de manera acelerada.<sup>15</sup> Actualmente, conforme a las estadísticas de la Dirección General de Epidemiología, se ubica en el primer lugar entre las causas de mortalidad general. Se estima que en nuestro país existen cinco millones de pacientes con diabetes mellitus de los que por lo menos un millón no sabe que la padecen. Se calcula que 5 a 10% de la población padece diabetes mellitus y que de 10 a 20% tienen glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa; esto implica que hay deficiencias en el diagnóstico y que existen casos con manifestaciones clínicas limitadas, de acuerdo a nuevos criterios internacionales.<sup>16-19</sup> Recientemente se hicieron modificaciones a la NOM-015-SSA para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus,<sup>20</sup> Con base en ello, la curva de tolerancia a la glucosa oral es ahora prácticamente una prueba obsoleta para fines diagnósticos, siendo reemplazada por pruebas de glicemia basal ( $< 126 \text{ mg/dL}$ ) y posprandial ( $< 200 \text{ mg/dL}$ ). Hasta el año 1997, los niveles de corte previamente aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la glu-

cosa basal en ayuno (< 140 mg/dL) no eran suficientes para comprender la importancia de detectar más tempranamente los problemas de hiperglicemia y reducir de manera más oportuna las complicaciones de los problemas cronicodegenerativos de la diabetes mellitus que condicionan un envejecimiento prematuro secundario a la hiperlipidemia y a la glicosilación de las proteínas, lo que provoca complicaciones que generan costos catastróficos al sistema de salud (*cuadro II*).

Gran parte del mérito en la generación de los nuevos criterios internacionales y de la NOM-015-SSA deriva precisamente de los resultados obtenidos en las investigaciones UKPDS, DCCT y Kumamoto; estudios en los que quedó bien claro que los riesgos de las complicaciones de la diabetes mellitus tipos 1 y 2 están directamente relacionados con el control de la glicemia, lo que

**Cuadro II.** Principales causas de mortalidad general en México durante el año 2001. Se puede apreciar que la diabetes mellitus ocupó el primer lugar.

Causas de mortalidad (N = 441,004)	%
1. Diabetes mellitus	11.3
2. Enfermedad isquémica del corazón	10.3
3. Cirrosis y otras hepatopatías crónicas	5.8
4. Enfermedad cerebrovascular	5.8
5. Enfermedades perinatales	4.1
6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3.6
7. Accidentes automovilísticos	3.1
8. Neumonía: infección respiratoria aguda baja	3.0
9. Nefritis y nefrosis	2.4
10. Hipertensión arterial	2.3
11. Homicidios	2.3
12. Desnutrición caloricoproteica	2.0
13. Cáncer de tráquea, bronquio y pulmón	1.5
14. Cáncer de estómago	1.1
15. Diarrea: infección intestinal	1.1
16. Cáncer de cérvix y útero	1.0
17. Cáncer de hígado	1.0
18. VIH/SIDA	1.0
19. Uso de alcohol	1.0
20. Cáncer de próstata	0.9
21. Las demás	33.4

Fuente: INEGI/SSA, Dirección General de Información y Evaluación de Desempeño.

tiene al menos tres implicaciones: fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas.

**Implicaciones fisiopatológicas.** La fisiopatología del daño morfológico y funcional de las complicaciones vasculares de la diabetes y su relación con la hiperglicemia, representa un reto tanto desde el punto de vista bioquímico como del farmacológico. A la fecha sabemos que existen tres vías al parecer interdependientes en la patogénesis:

1. Formación aumentada de los productos avanzados de la glicosilación.<sup>21-27</sup>
2. Hiperlipoproteinemia, incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.<sup>28-38</sup>
3. Oxidación por radicales libres.<sup>39-45</sup>

La relevancia de cada una de estas vías ha sido estudiada en animales de experimentación en los que, por medio de la inhibición específica de cada una de ellas, se pueden prevenir diversas anomalías asociadas a la hiperglicemia. Está plenamente demostrado que los niveles aumentados de glucosa en forma persistente incrementan la glicosilación de las proteínas estructurales (como es el caso de la colágena y fibrina) y funcionales (como hemoglobina y albúmina), lo que provoca un síndrome de envejecimiento prematuro. De manera simultánea, la hiperglicemia es capaz de incrementar los niveles de radicales libres en cultivos celulares del endotelio de aorta. Este mecanismo resulta por demás interesante, ya que actúa como activador y común denominador de los tres primeros, por lo que se le puede considerar como un mecanismo unificador del daño. En este contexto, desde el punto de vista clínico, no ha sido descrito un solo marcador biológico capaz de evaluar este daño con suficiente sensibilidad y especificidad, aunque se considera que el equilibrio de los antioxidantes y de los radicales libres está involucrado.

Los radicales libres son, por definición, moléculas que tienen uno o más electrones no apareados (por ejemplo, anión superóxido, hidroxilo y

el singulete de oxígeno), los cuales disparan una serie de reacciones en cadena que pueden conducir a daño tisular, enfermedad sistémica o condicionar envejecimiento prematuro.

Los radicales libres son manejados en forma fisiológica por los sistemas antioxidantes, entre los que destacan:

**A. Antioxidantes primarios.** Previenen la formación de nuevos radicales libres.

- Superoxidodismutasa (SOD). Convierte  $-O_2$  en peróxido de hidrógeno.
- Glutatión peroxidasa (Gpx). Convierte peróxido de hidrógeno en moléculas inertes, lo cual evita que se transformen en radicales libres.
- Ferritina y ceruloplasmina. Limitan la disponibilidad del  $Fe^{2+}$  necesario para la formación del radical OH.

**B. Antioxidantes secundarios.** Previenen la formación de reacciones en cadena, atrapando los radicales libres y formando compuestos estables que se llaman aductos.

- Vitaminas: beta carotenos, A, C, E.
- Otros compuestos: ácido úrico, bilirrubina y albúmina.

**C. Antioxidantes terciarios.** Reparan las biomoléculas dañadas por los radicales libres.

- Enzimas reparadoras de ADN (Pol I y Pol III).
- Enzimas mitocondriales (citocromo P 450).

Dentro de la fisiopatología de las lesiones macrovasculares de la arteriosclerosis se encuentra asociada de manera importante la glicosilación de las proteínas, la hiperlipidemia, los radicales libres y los fenómenos inflamatorios, por lo que brevemente mencionaremos que en la actualidad se considera de gran importancia la oxidación de LDL-colesterol. Una vez que éste ha sido oxidado, es fagocitado

inmediatamente por los macrófagos; de ahí que en la actualidad se considere recomendable que, además de evaluar la glicosilación de las proteínas por medio de la cuantificación de HbA1c, se evalúen también las apolipoproteínas de alta y baja densidad, los radicales libres, la proteína C reactiva y los antioxidantes en sangre, incluyendo homocisteína, que es un aminoácido al que hasta hace poco tiempo se le prestaba poca atención, considerándose como un suplemento alimenticio de poca importancia. Hoy día sabemos que la activación de LDL y la de los macrófagos dependen de los radicales libres de la homocisteína, así como de la microinflamación que puede ser evaluada clínicamente por medio de los métodos ultrasensibles de proteína C reactiva, los cuales en conjunto operan como aceleradores de la lesión vascular.

**Implicaciones diagnósticas.** Conforme a los criterios aceptados hasta el año 1997 por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de diabetes mellitus, los niveles de corte establecidos para la glucosa basal en ayuno (140 mg/dL) y de glucosa posprandial (200 mg/dL) no alcanzaban para comprender la importancia de reducir las complicaciones de los problemas cronicodegenerativos de la diabetes mellitus, los cuales condicionan un envejecimiento prematuro secundario a la hiperlipidemia y a la glicosilación de las proteínas, lo que provoca complicaciones que generan costos catastróficos al sistema de salud. De acuerdo a nuevos criterios internacionales, incluyendo la NOM-015-SSA para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus,<sup>20</sup> la curva de tolerancia a la glucosa oral es prácticamente una prueba obsoleta para fines diagnósticos, la cual puede ser reemplazada por pruebas de glicemia basal (126 mg/dL) y posprandial (200 mg/dL).

Existe evidencia sólida de que los nuevos criterios aumentarán la sensibilidad diagnóstica, por lo que se incrementará el número de pacientes catalogados como diabéticos de manera más temprana y oportuna. Como es de esperarse, el au-

mento en la sensibilidad se encuentra asociado con una pérdida proporcional de la especificidad, lo cual aumentará el número de falsos positivos. Dadas las implicaciones médicas, psicológicas, económicas, laborales y sociales sobre el paciente y el sistema de salud, resulta indispensable mejorar la confiabilidad diagnóstica. Se ha demostrado que la determinación de la hemoglobina glicosilada, a través de la prueba HbA1c > 6.5% con métodos cromatográficos certificados, es definitivamente la mejor alternativa, en términos de confiabilidad, costo y beneficio.<sup>46-57</sup>

Una vez que se ha establecido el diagnóstico temprano de diabetes mellitus, sobre la base de los resultados obtenidos en UKPDS, DCCT y Kumamoto, es claro que en el control de la glicemia existen dos elementos cardinales, además de la determinación periódica de la glucosa sanguínea. Destaca en primer lugar la glicemia capilar que puede y debe ser efectuada varias veces al día por el propio paciente a través del automonitoreo con glucómetro y tiras reactivas bien calibradas y controladas. En segundo término debe insistirse en la medición de glicohemoglobina HbA1c en forma trimestral con métodos certificados.<sup>58-60</sup>

En 1993, La Asociación Americana de Clínica (AACC) estableció un subcomité para desarrollar un programa de estandarización HbA1c, con objeto de lograr que los resultados reportaran resultados relevantes. En 1994, un año después de que se reportaron los resultados del DCCT, la *American Diabetes Association* (ADA) estableció las metas terapéuticas del control del paciente con diabetes mellitus. El Programa de Evaluación Externa de la Calidad del Colegio Americano de Patólogos (CAP) indicó la falta de comparabilidad de las metodologías empleadas en los laboratorios clínicos, lo que en suma representa un severo problema para cumplir las recomendaciones mencionadas. De tal manera que, en 1996, se estableció el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) con el que se lograron avances significativos ya que, para el año 2000, se logró

que el 78% de los laboratorios clínicos en los Estados Unidos usaran métodos NGSP-Certificados. Es evidente que la tendencia está creciendo, sobre todo si este porcentaje se compara con el registrado en el año 1993 cuando era tan sólo de 50%. Conforme a los criterios del NGSP el coeficiente de variación seleccionado para esta prueba es < 5%, lo que implica que los métodos que aspiren a ser certificados deben demostrar variaciones < 0.325% en relación a la media del valor de corte que es 6.5%

**Implicaciones terapéuticas.** El análisis conjunto de los tres protocolos internacionales demuestra de manera categórica que el equipo médico debe hacer énfasis en lograr la normalización de las variables clínicas y de laboratorio, incluyendo: somatometría, presión arterial, glicemia, lípidos y microalbuminuria a partir del momento en que se establezca el diagnóstico, ya que esta es la única manera en la que se podrá mantener la salud del paciente y se logrará evitar las complicaciones cronicodegenerativas. Gracias a los resultados de este estudio, ha quedado claro que las diabetes tipo 1 y tipo 2 son condiciones progresivas en las que la prevención primaria y la secundaria son viables. Por lo que es totalmente injustificado permitir que generen un deterioro en el paciente.<sup>61-67</sup>

Es evidente que el paciente debe recibir una capacitación adecuada sobre su problema y la mejor forma de controlarlo. Incluyendo el manejo de insulina, así como de medicamentos orales. Metformina es el fármaco de elección para los pacientes con sobrepeso. Como se mencionó, el paciente debe controlar otras variables, incluyendo hipertensión e hiperlipidemia, sin olvidar el manejo de los radicales libres. La mejor forma de contrarrestar este daño es a través de una dieta rica en ácido fólico, el cual se encuentra en la espinaca, jugo de naranja, cereales y frijoles. También se ha demostrado que es posible reducir el daño empleando vitamina B6 (piridoxal fosfato), la cual debe ser introducida en la dieta en forma regular, además de otras vitaminas, antioxi-

dantes, salicilatos y antiagregantes plaquetarios, para prevenir los problemas inflamatorios, isquémicos, trombóticos y embólicos.<sup>68-83</sup>

Finalmente, conviene enfatizar sobre la importancia de que el personal del laboratorio clínico se encuentre bien informado sobre los avances en el conocimiento de la diabetes mellitus y otras enfermedades cronicodegenerativas, ya que es precisamente a través de la difusión científica y de la actualización continua como mejor podemos capacitarnos para colaborar de manera más comprometida y efectiva con el equipo médico al que pertenecemos.

## Referencias

- 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 source. *Lancet* 1998; 352 (9131): 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes source. *Lancet* 1998; 352 (9131): 854-865.
- Leslie RD. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): What now or so what? *Diab Metabol Res Rev* 1999; 15 (1): 65-71.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes. *Clin Sci* 2001; 101 (6): 671-679.
- Clarke P, Gray A, Raikou M, Cull C, Clarke P, Stratton I, Stevens R, UKPDS Group, Adler A, Holman R. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (3): 298-304.
- Genuth SM. The role of the National Diabetes Advisory Board in diabetes management. *Diabetes Care* 1998; 17 (1): 28-31.
- Clinical study of the month. After DCCT "Diabetes Control and Complications Trial", the EDIC "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications" study. *Revue Medicale de Liège* 2000; 55 (3): 187-189.
- Chase HP, Shepherd M, Lockspeiser T, Peery B, Garg SK, MacKenzie T, Anderson J. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (3): 430-434.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): Analysis of glucose profiles and HbA (1c) in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2002; 25 (2): 275-278.
- Intensive Diabetes Management Implications of the DCCT and UKPDS. *Diabetes Educator* 2002; 28 (5): 735-740.
- Diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Japan J Clin Pathol* 1999; 47 (10): 901-908.
- Shichiri M. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (2): B21-B29.
- Terrés Speziale AM. *Temas selectos de laboratorio en medicina*. 2a ed. Libro 5. Cap 3: Diabetes mellitus. México: Intersistemas, Academia Nacional de Medicina, 1999-2000.
- WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. Vol 1. Ginebra: WHO, 1992.
- Tapia-Conyer R et al. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas*. México: INNSZ, Secretaría de Salud, 1993.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (7): 1183-1197.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1): S20- S22.
- Kuzuya T. Early diagnosis, early treatment and the new diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Br J Nutr* 2000; 84 (2): S177.
- Gavin JR. New classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Clin Cornerstone* 2001; (3): 1-12.
- Secretaría de Salud. NOM-015-SSA2-1994, Modif (1999). Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. México: SSA, 1999.
- Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. Effect of long term monitoring of glycohemoglobin levels insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1990; 323: 1021-1025.
- Nathan et al. Effect of intensive treatment of dm on the development and long term complications in IDDM. *NEJM* 1993; 329: 977-986.
- Davidson D. Clinical approach for the diagnosis of DM an analysis using glycohemoglobin levels. *JAMA* 1996; 276: 1246-1252.
- Canahuati RL, Terrés-Speziale AM, González SR. Aterogénesis y glicosilación de proteínas en diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 1996; 43 (2): 67-69.
- Davidson DL, Schriger AL et al. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: Potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 1999; 281 (13): 1203-1210.
- Sgoldstein D. Glycohemoglobin testing in patients with diabetes: It may be underutilized now, but that is certain to change. *Diab Technol Therap* 2001 (4): 421-423.
- Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2001; 47 (7): 1157-1165.
- Schaeffer EJ. Lp-(a) levels and risk of CHD in men. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
- Terres W. Rapid progression of coronary artery disease in patients with elevated Lp-a. *Circulation* 1995; 91: 948-950.
- Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia: An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 709-722.
- Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: A clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996; 42: 498-506.
- Cordoba-Porras A, Sanchez-Quesada JL, Gonzalez-Sastre F, Ordonez-Llanos J, Blanco-Vaca F. Susceptibility of plasma low- and high-density lipoproteins to oxidation in patients with severe hyperhomocysteinemia. *J Mol Med* 1996; 74: 771-776.
- Raitakari OT, Pitkanen OP, Lehtimaki T, Lahdenpera S et al. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 97-102.
- Dahlen GH. Lp (a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: Pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997; 52: 272-280.
- Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D et al. In search of biological markers of high-risk carotid artery atherosclerotic plaque: Enhanced LDL oxidation. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 1-9.

36. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: Pathophysiology, screening and treatment. *Arch Int Med* 1998; 158: 1301-1306.
37. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 48: 31-62.
38. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1833-1843.
39. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Inter* 2000; 58 suppl (S77): 26-30.
40. Huberman A. Biología de los radicales libres. En: Díaz ZJC, Hicks JJ. *Bioquímica e inmunología*. México: Facultad de Medicina, UNAM, 1988; 353-363.
41. Piña-Garza. Los radicales libres. *Gac Med Mex* 1996; 132: 183.
42. Rahman L et al. Decreased plasma antioxidant capacity in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1994.
43. Umeki S et al. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections in compromised immune systems. *Clin Chem* 1987; 33: 2230-2233.
44. Halliwell B et al. Free radicals in human disease. Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.
45. Rosting R. Les causes du vieillissement. *Pour la Science* 1993; 184: 54-62.
46. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-819.
47. González VC et al. El protocolo de tolerancia a la glucosa en la Ciudad de México: Necesidad de implantar criterios internacionales. *An Med Hosp ABC* 1992; 37: 103-107.
48. Terrés et al. Pruebas de tolerancia a la glucosa. estrategias para optimizar su aplicación diagnóstica. *Rev Mex Patol Clin* 1993; 40: 102-107.
49. WHO. Prevention of diabetes mellitus. *WHO Technical Report Series*. Genova: WHO, 1994.
50. Knowler WC. Screening for NIDDM: Opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care* 1994; 17: 445-450.
51. Engelgeau MM, Albert RE, Thompson TJ, Herman W. Screening for NIDDM in nonpregnant adults. A review of principles, screening tests and recommendations. *Diabetes Care* 1995; 18 (12): 106-1618.
52. Herman WH et al. A new a simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 382-387.
53. McGregor MS, Pinkham C, Ahroni JH, Karter CD, Doctor JD. The American Diabetes Association Risk Test for Diabetes: Is it a useful screening tool. *Diabetes Care* 1995; 18: 585-586.
54. Gutiérrez AH, Lara EA, Guadalupe GR, Sánchez MJ et al. Estudio comparativo de tres métodos de detección de diabetes tipo 2. México: Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, SSA, 1997.
55. Terrés-Speziale AM. Glicemia. Limites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Mex Patol Clin* 1999; 46: 133-143.
56. Gutiérrez AH, Lara EA, Guadalupe GR. ¿Tiene diabetes y no lo sabe? *Diabetes Hoy* 1999; 17: 128-130.
57. Velázquez MO, Lara EA. La detección como instrumento para vincular la prevención primaria y la vigilancia epidemiológica de los factores de riesgo. *Foro Silanés* 2000; 4,9: 20-23.
58. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 1996; S8-S9.
59. Papadea C, Cate JC. Identification and quantification of hemoglobins AFS and C by automated chromatography. *Clin Chem* 1996; 42 (1): 57-63.
60. Turner P, Chen B, Pilatesky SA. *In vitro* diagnostics in diabetes: Meeting the challenge. *Clin Chem* 1999; 45 (9): 1596-1601.
61. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glucemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788-795.
62. Rather RE. Long-term health care outcomes in diabetes. Economic and political implications. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 1997; 26 (3): 487-498.
63. Rull JA. Tratamiento de las hiperlipidemias. En: González-Barranco J, Guadalajara Boo (eds). *Importancia de los lípidos en la medicina contemporánea*. México: 1990.
64. Valadez-Figueroa IA, Aldrete-Rodríguez MG, Alfaro-Alfaro N. Influencia de la familia en el control metabólico del paciente diabético tipo II. *Rev Sal Pub Mex* 1993; 35 (5): 464-469.
65. Burrit MR, Hanson E, Muerene NE, Zimmerman BR. Portable blood glucose meters: Teaching patients how to correctly monitor diabetes. *Postgrad Med* 1991; 89: 75-84.
66. American Dietetic Association. Use of nutritive and nonnutritive sweeteners (position statement). *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 816-821.
67. American Diabetes Association. Exercise and NIDDM (technical review). *Diabetes Care* 1993; 16 (suppl 2): 54-58.
68. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose (consensus statement). *Diabetes Care* 1994; 17 (12): 81-86.
69. Rull RJA, Chávez VA, Bourges H. Grupo de alimentos: Recomendación oficial del INNSZ. *Rev Invest Clin* 1994; 5 (25).
70. Chávez MM, Madrigal H, Chávez A, Ríos E. *Guías de alimentación*. México: INNSZ, OPS/OMS, 1995.
71. Pérez-Lizaur AB. Plan de alimentación para el individuo sano y enfermo. En: Casanueva E, Kaufer-Horowitz M, Pérez LAB, Arroyo P. *Nutriología médica*. México: Médica Panamericana, 1995.
72. Posadas RC. *Dislipidemias y aterosclerosis*. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1995.
73. Franz MJ. Lifestyle modifications for diabetes management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1997; 26 (3): 499-510.
74. Pérez-Pasten E. *Manual para el paciente con diabetes mellitus*. México: Editorial Soluciones Gráficas, 1997; 149-161.
75. Guía Diagnóstico-Terapéutica. Diabetes tipo 2. *Rev Med IMSS (Mex)* 1997; 35: 353-368.
76. DGPS. *Guía de ejercicios para la prevención de afecciones cardiovasculares e hipertensión arterial en personas de 30 a 50 años de edad*. Proesa, 1998.
77. DGPS. *Guía de ejercicios para la prevención de padecimientos cronicodegenerativos para personas de 51 a 70 años de edad*. Proesa, 1998.
78. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1): S36-S39.
79. American Diabetes Association. Medical management of type 2 diabetes. 4th ed. USA: 1998.
80. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise (position statement). *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1): S40-S48.
81. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1): S32-S39.
82. Barranco JG. Glucose control guidelines: Current concepts. *Clin Nutr* 1998; 17 (2): 7-17.
83. Tapia-Conyer R, Velázquez MO, Lara EA, Muñoz PL, Martínez MY, Vázquez CC, Alpizar SM, Rull RJA, Gómez-Pérez F, Aguilar SC, Lerman GI, Pérez-Pasten E, Morales FH, Pizáñez BJ. Manual para el manejo de insulinas. México: Secretaría de Salud, 2000.