



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN



ININISZ

11413
9
25

HISTORIA NATURAL DE LA INTOLERANCIA
A LA GLUCOSA EN MEXICO

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRICION

PRESENTA:

VICTOR ENRIQUE ROMAN TORO

TUTOR: JUAN MANUEL RIOS TORRES

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

**HISTORIA NATURAL DE LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA
EN MEXICO**

**Dr. Juan Manuel Rios Torres
Tutor de tesis
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran**

**Dr. Juan A. Ruil Rodrigo
Profesor titular del curso de Endocrinología y Nutrición
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran**

**Dr. Efraín Díaz Jouanen
Subdirector General de Enseñanza
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran**

INDICE GENERAL

INTRODUCCION	5
1.1 ANTECEDENTES	5
1.2 INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	6
1.3 PATOGENESIS DE LA DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE (DMNID)	8
1.4 SECRECION DE INSULINA ESTIMULADA POR LA GLUCOSA:	9
2. JUSTIFICACION	11
3. HIPOTESIS	11
4. OBJETIVOS	12
4.1 GENERAL	12
4.2 ESPECIFICOS	12
5. MATERIALES Y METODOS	13
5.1 TIPO DE ESTUDIO	13
5.2 PACIENTES	13
5.3 REALIZACION DEL ESTUDIO	13
5.4 ESTADISTICA	15
6. RESULTADOS:	16
6.1 CARACTERISTICAS CLINICAS	16
6.2 SEGUIMIENTO A CINCO AÑOS	16
6.3 SEGUIMIENTO A DIEZ AÑOS	17
6.4 FRECUENCIA ACUMULADA DE EVOLUCION A DIABETES	17
6.5 INDICE DE MASA CORPORAL Y PROGRESION A HIPERGLUCEMIA	18
6.6 TIEMPO DE PROGRESION A HIPERGLUCEMIA	18
6.7 FACTORES DE RIESGO DE EVOLUCION A DIABETES	19
7. DISCUSION	20
8. CONCLUSIONES	25
9. BIBLIOGRAFIA	27

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Curva de Starling del páncreas para secreción de insulina.

Tabla 1. Características de los individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio

Tabla 2. Características de los individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio, según la CTOG a los cinco años de seguimiento.

Tabla 3. Características de los individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio, según la CTOG a los diez años de seguimiento.

Figura 2. Incidencia acumulada de diabetes por CTOG en individuos con intolerancia a la glucosa.

Figura 3. Incidencia acumulada de hiperglucemia de ayuno en individuos con intolerancia a la glucosa.

Tabla 4. Variación en el IMC y riesgo de progresar a hiperglucemia de ayuno en individuos con intolerancia a la glucosa.

Tabla 5. Tiempo transcurrido desde la primera CTOG diagnóstica de DM hasta la hiperglucemia de ayuno. Efecto de la edad y otras variables.

Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollar hiperglucemia de ayuno en sujetos con intolerancia a la glucosa.

Tabla 7. Historia natural de la intolerancia a la glucosa. Diferencias entre grupos étnicos. Seguimiento de 5 años.

Tabla 8. Historia natural de la intolerancia a la glucosa. Diferencias entre grupos étnicos. Seguimiento de 10 años.

INTRODUCCION

1.1 ANTECEDENTES:

En la segunda mitad del siglo se ha observado, un aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) en todo el mundo. Este incremento ha sido aun mayor en las poblaciones que han sufrido cambios recientes en el estilo de vida y que además tienen una gran susceptibilidad genética a la enfermedad (1,2). Durante las últimas tres décadas se ha observado en México, un aumento tanto en la prevalencia de diabetes como en la mortalidad atribuida a la enfermedad. Lo anterior ha ocurrido en forma paralela a la transición más o menos rápida, de una forma de vida tradicional en un medio rural a una forma de vida urbana en la mayoría de la población (3). Esto ha implicado cambios tanto en los hábitos de alimentación como de actividad física.

La prevalencia de diabetes en México en los individuos mayores de 20 años de edad es 8%. Cuando se utiliza la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTOG) como instrumento para el diagnóstico de diabetes, la prevalencia en México, en adultos es de aproximadamente 11% (4).

La frecuencia de la enfermedad aumenta con la edad y en individuos mayores de 55 años, en México, es de 30%.(24) Debido a la forma actual de la pirámide de población en el país, se espera que el número de casos aumente significativamente en los próximos años.

1.2 INTOLERANCIA A LA GLUCOSA:

En la clasificación o modelo utilizados antes de 1979 el concepto de fases evolutivas de la historia natural de la diabetes, llamada hereditaria se dividía en cuatro etapas: prediabetes, diabetes subclínica, diabetes latente o asintomática y diabetes manifiesta. Dentro de este marco, la curva de tolerancia a la glucosa constituía un método indispensable para la identificación de individuos en etapas asintomáticas. La prediabetes comprendía el período entre la concepción y la primera anomalía identificable del metabolismo de los carbohidratos, su presencia podía establecerse solo en forma retrospectiva. Durante la etapa de diabetes subclínica la anomalía en la tolerancia a la glucosa se podía poner de manifiesto únicamente con alguna sobrecarga diabetogénica, como el embarazo o la administración de glucocorticoides.

Durante la diabetes latente o asintomática, la glucemia de ayuno permanecía normal y la curva de tolerancia a la glucosa permitía establecer el diagnóstico. La etapa de diabetes manifiesta era relativamente fácil de reconocer mediante hiperglucemia de ayuno y los síntomas clásicos de la diabetes.

Fue en 1979 cuando, en la clasificación de las anomalías de la tolerancia a la glucosa, introducidas por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y por el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud; se

incluyó la categoría de intolerancia a la glucosa, en la cual la concentración de glucosa plasmática de ayuno es menor que la requerida para el diagnóstico de diabetes y la respuesta de glucosa plasmática durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) es intermedia entre los valores normales y los valores diagnósticos de diabetes.(8,9)

Por lo que para clasificar a un individuo en esta categoría, es necesario realizar una CTOG con una carga de glucosa, estandarizada a partir de ese momento en 75 gramos; esto con el objeto de evitar la variabilidad en las tasas de prevalencia, observadas en estudios anteriores, derivadas del hecho de haber utilizado cargas de 50 y 100 gramos de glucosa.(7)

Esta categoría de intolerancia a la glucosa, surgió de la necesidad de definir un nivel de intolerancia a la glucosa, que no fuera suficientemente importante para predecir en estudios prospectivos enfermedad microvascular, en particular retinopatía.(7)

En estudios epidemiológicos, especialmente en poblaciones con alta prevalencia de diabetes como los indios Pima de los Estados Unidos, Los individuos con intolerancia a la glucosa tienen un riesgo alto de desarrollar diabetes; pero a pesar de la alta incidencia hay un grupo de pacientes que no progresan a diabetes, al menos durante un seguimiento máximo de diez años. Por lo que a partir de dichos estudios se consideró que entre los sujetos con intolerancia a la glucosa hay algunos que parecen estar en el límite superior de la tolerancia normal y permanecieran sin desarrollar diabetes.(17)

Mientras que otros están en el proceso de deterioro y finalmente desarrollaran la diabetes. Aunque la separación en estados clínicos distintos es discutible tal como se define por los criterios de la Organización Mundial de la Salud, estos son los más utilizados y aceptados en la actualidad.

Dichos criterios se describen a continuación:(8)

CLASE	GLUCOSA DE AYUNO	CTOG 2 HORAS
Normal	< 140 mg/dl	< 140 mg/dl
Intolerancia	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl
Diabetes	≥ 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl

1.3 PATOGENESIS DE LA DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE (DMNID):

La diabetes mellitus no insulino dependiente es el resultado de una pérdida del equilibrio entre la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina.(21,22)

Estudios longitudinales y transversales han demostrado que la resistencia a la insulina, que representa la incapacidad de los tejidos periféricos para responder a la insulina; es la anomalía que se puede

detectar más tempranamente en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

Debido a que el páncreas es capaz de responder apropiadamente, aumentando la secreción de insulina para vencer la resistencia a la misma, la tolerancia a la glucosa permanece normal. Con el tiempo sin embargo, la célula beta no puede mantener esta alta tasa de secreción y entonces la insulinopenia (relativa al grado de resistencia) lleva al desarrollo de intolerancia a la glucosa y finalmente a diabetes.(21)

Después de una infusión o ingestión oral de glucosa, el balance entre la utilización periférica y la producción hepática de glucosa se rompe y entonces la homeostasis de la glucosa depende de tres procesos que ocurren en forma coordinada y estrechamente integrada. En respuesta a la glucosa, primero se estimula la secreción de insulina por el páncreas y la combinación de hiperglucemia e hiperinsulinemia promueven el segundo proceso, la captación de glucosa por los tejidos esplácnicos (hígado e intestino) y periféricos (músculo).

En tercer lugar suprimen la producción hepática de glucosa, por lo que los defectos a nivel de cualquiera de estos tres procesos pueden llevar al desarrollo de intolerancia a la glucosa y a diabetes mellitus con hiperglucemia de ayuno.(21)

1.4 SECRECIÓN DE INSULINA ESTIMULADA POR LA GLUCOSA:

Durante una carga de 100 gramos de glucosa oral, a las 2 horas un individuo no diabético (con glucosa de ayuno de 80 mg/dl) tiene una

concentración plasmática de insulina en promedio de 45 μ U/ml. Con el inicio de la hiperglucemia de ayuno, la célula beta reconoce que los mecanismos homeostáticos han sido sobrepasados y aumenta su capacidad secretora de insulina, en un intento de vencer esta alteración.

Así un individuo con glucosa de ayuno de 120 mg/dl como alguien con intolerancia a la glucosa, secreta 2 veces más insulina que una persona normal.

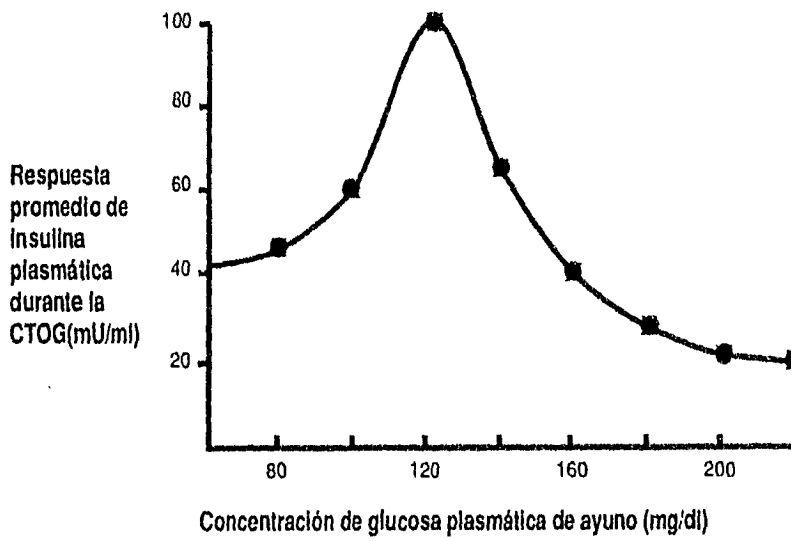
Cuando la glucosa de ayuno excede de 120 mg/dl hay una disminución progresiva de la secreción de insulina. Y una persona diabética con una glucosa de ayuno de 150 a 160 mg/dl secreta una cantidad de insulina que es similar a la de un sujeto sano.

Sin embargo una respuesta normal en presencia de hiperglucemia es francamente anormal. Con incrementos posteriores en la glucosa de ayuno (>150-160 mg/dl) la secreción de insulina se vuelve deficiente durante la carga.

Finalmente, cuando la glucosa de ayuno excede los 200-220 mg/dl la respuesta de insulina esta marcadamente reducida aunque la secreción basal persiste elevada.(21,22)

La relación entre el valor de glucosa de ayuno y la respuesta de insulina ante una carga de glucosa forma una curva en forma de U invertida la cual se conoce como curva de Starling pancreática para secreción de insulina (fig 1) y es consistente con la historia natural de la intolerancia a la glucosa y la diabetes en humanos.(21)

Figura 1. Curva de Starling del Páncreas para secreción de insulina



2. JUSTIFICACION:

La posibilidad de prevenir la diabetes mellitus no dependiente de insulina, es cada vez mas clara (5,6). En cualquier programa de prevención es indispensable identificar a las personas en riesgo, sobretodo en poblaciones en que la diabetes es muy frecuente. Para lograr esto, es necesario contar con pruebas suficientemente sensibles.

Durante años se ha puesto en duda, la importancia de la intolerancia a la glucosa como una situación de riesgo de progresar a diabetes y la utilidad de la curva de tolerancia a la glucosa (7). La confusión se debe, en parte, al distinto comportamiento de la intolerancia a la glucosa en poblaciones con diferente susceptibilidad genética a la diabetes.

3. HIPOTESIS

En la población mexicana existe una alta tasa de progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes mellitus, diagnosticada tanto por CTOG como por hiperglucemia de ayunas.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL:

Estudiar la historia natural de la intolerancia a la glucosa en la población mexicana.

4.2 ESPECIFICOS:

- A) Conocer la importancia de la intolerancia a la glucosa como una condición de riesgo de desarrollar diabetes en una población con alta prevalencia de diabetes.
- B) Evaluar la utilidad de la curva de tolerancia a la glucosa para identificar a individuos con un riesgo elevado de desarrollar diabetes.
- C) Identificar factores pronóstico de progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO:

Entre 1960 y 1980 se estudió en el Instituto Nacional de la Nutrición a 209 personas que ingresaron por tener anomalías en la curva de tolerancia oral a la glucosa. A todos se les evaluó en forma prospectiva y bajo un mismo protocolo de investigación.

5.2 PACIENTES:

Para los fines de este estudio, se analizaron únicamente los datos de 114 individuos que tuvieron intolerancia a la glucosa por los criterios de la OMS. Del grupo inicial de 209 individuos, se excluyeron del análisis aquellos con antecedente tanto de una CTOG diagnóstica de diabetes (según los criterios de la OMS) como de hiperglucemia de ayuno.

5.3 REALIZACION DEL ESTUDIO:

Todas las CTOG se realizaron en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran, con una carga oral de 100 gramos de glucosa. Los tiempos para la recolección de las muestras durante la

CTOG fueron 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. De 1960 a 1979 la concentración de glucosa se midió en sangre venosa total y a partir de 1980 se midió en plasma venoso. Se utilizaron los criterios propuestos por el Grupo de Expertos de la OMS para diagnóstico de diabetes e intolerancia a la glucosa, tanto para los valores de la CTOG como para la glucemia de ayunas (8). Se usaron los valores diagnósticos de la OMS para sangre venosa o plasma venoso, según el caso.

Entre las variables que se obtuvieron al inicio del estudio están: historia familiar de diabetes, sexo, edad, estatura, peso (posteriormente se calculó el Índice de masa corporal), glucemia de ayuno y glucemia durante la CTOG.

Para poder expresar los valores de glucemia al inicio del estudio como correspondientes a plasma venoso, se añadió un 15% al valor de glucosa en sangre venosa total, de acuerdo con lo propuesto tanto por la OMS como por el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes (8,9). Durante cada visita se midió el peso y posteriormente se calculó el Índice de masa corporal (IMC). A todos se les dió una prescripción dietética para obtener o mantener el peso ideal, desde el inicio del estudio.

Los 114 individuos seleccionados tuvieron un seguimiento durante 5 a 23 años (promedio 12.5 años) con una CTOG practicada cada uno a dos años (promedio 10.2 CTOG por sujeto). Después de la última CTOG, los pacientes continuaron su seguimiento con por lo menos dos determinaciones de glucosa de ayuno al año, para un tiempo total de seguimiento de 10 a 33 años (promedio 20.6 años).

5.4 ESTADÍSTICA:

Los eventos finales a evaluar fueron:

- A) diagnóstico de diabetes con por lo menos 2 CTOG.
- B) diagnóstico por hiperglucemia de ayunas en por lo menos 2 ocasiones.

Se analizó la evolución a diabetes en la CTOG realizada a los 5 y a los 10 años de seguimiento.

Se estudió la frecuencia acumulada de diabetes a lo largo de todo el seguimiento, tanto si el diagnóstico fue únicamente por CTOG como si fue por hiperglucemia de ayuno. Se usó la prueba de t de Student para comparar las diferencias en las variables: edad, IMC, glucemia de ayunas y de 2 horas portcarga, al inicio de estudio, entre los que progresaron a diabetes, permanecieron con intolerancia o revirtieron a una CTOG normal, a los 5 y 10 años de seguimiento.

El análisis de incidencia acumulada de diabetes se hizo con el método de productos-límites de Kaplan-Meier (10). Todos los cálculos se hicieron con el paquete estadístico SPSS para computadora personal.

6. RESULTADOS:

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

En la tabla 1 se describen las características de los 114 individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio. En promedio, la edad al inicio fué de 48 años y el índice de masa corporal de 26 kg/m².

Menos de la mitad (45%) tenían antecedentes familiares de diabetes, mientras que la mayoría (55%) no los tenían. El promedio de la concentración de glucosa, en su equivalente a plasma venoso, fué 101 mg/dl en ayunas y 164 mg/dl en la muestra de 2 horas.

6.2 SEGUIMIENTO A CINCO AÑOS:

De los 111 individuos que tuvieron una CTOG en el quinto año de seguimiento, 26 (23.4%) tuvieron por lo menos la primera de dos CTOG diagnósticas de DM.

En la CTOG del quinto año de seguimiento se separaron tres grupos: los que progresaron a diabetes (DM en la tabla 2), los que permanecieron con intolerancia a la glucosa (IG en la tabla 2) y los que tuvieron una CTOG no diagnóstica de DM o IG ("normal" en la tabla 2). Como puede observarse en la tabla 2, no hubo una diferencia significativa entre los grupos en lo que se refiere a historia familiar de diabetes, sexo, edad, índice de masa corporal o glucemia de ayunas al inicio del estudio.

Unicamente la concentración de glucosa a las 2 horas de la CTOG inicial fué significativamente diferente entre los que progresaron a diabetes y los que: a) permanecieron con intolerancia a la glucosa ($p=0.02$) o, b) tuvieron una CTOG normal al quinto año ($p=0.001$).

6.3 SEGUIMIENTO A DIEZ AÑOS:

De los 102 pacientes que tuvieron una CTOG en el décimo año de seguimiento, en 47 (46.1%) se encontró diabetes mediante por lo menos 2 CTOG diagnósticas.

Como se observa en la tabla 3, no hubo diferencia significativa en ninguna de las variables estudiadas cuando se compararon entre sí cada uno de los tres grupos (DM, IG o normal).

6.4 FRECUENCIA ACUMULADA DE EVOLUCION A DIABETES:

El análisis de la frecuencia acumulada de evolución a diabetes por diagnóstico con CTOG, se hizo examinando cada una de las curvas anuales en los 114 individuos con intolerancia a la glucosa. El riesgo acumulado de tener diabetes en por lo menos 2 CTOG al cabo de 23 años de seguimiento, fué 83% (Figura 2). El análisis de incidencia acumulada de avance a franca hiperglucemia de ayunas en los 114 individuos, se hizo mediante un seguimiento con por lo menos dos glucemias anuales después del diagnóstico de DM por CTOG.

Al cabo de 33 años de seguimiento se observó que 85% de los pacientes con intolerancia a la glucosa desarrollaron hiperglucemia de ayuno. (Figura 3).

6.5 INDICE DE MASA CORPORAL Y PROGRESION A HIPERGLUCEMIA:

Se midió el cambio en el índice de masa corporal tanto en aquellos que progresaron a hiperglucemia de ayuno, como en los que no lo hicieron en todo el tiempo de seguimiento. Los que desarrollaron hiperglucemia de ayunas tuvieron un IMC de 25.9 ± 3.0 al inicio del estudio y de 26.6 ± 2.8 la primera vez que tuvieron hiperglucemia de ayunas, esto representa un incremento de 0.7 kg/m^2 del IMC en este grupo. Los que no desarrollaron hiperglucemia de ayuno, tuvieron un IMC de 26.3 ± 3.6 inicial y de 25.5 ± 3.8 en la última visita, lo que representa una disminución de 0.8 kg/m^2 del IMC.

Al comparar el cambio de IMC entre los dos grupos, se encontró una diferencia significativa ($P=0.004$) como se puede observar en la tabla 4.

6.6 TIEMPO DE PROGRESION A HIPERGLUCEMIA.

El tiempo que transcurrió entre la primera CTOG diagnóstica de diabetes y la primera hiperglucemia de ayuno, fué 6.4 ± 5.8 años en todo el grupo. El tiempo de progresión fué discreta aunque no significativamente mayor en las mujeres. Se comparó el tiempo de

progresión de diabetes por CTOG a hiperglucemia de ayunas entre aquellos en la tercila superior contra aquellos en la tercila inferior para edad, IMC inicial, glucemia de ayunas y glucemia a las 2 horas en la CTOG inicial (tabla 5). Solo se encontró una diferencia significativa entre los mas viejos y los mas jóvenes (7.8 vs. 5.1 años, $p=0.05$).

6.7 FACTORES DE RIESGO DE EVOLUCION A DIABETES:

Finalmente, se separaron las tercilas superior e inferior de edad, IMC inicial, glucemia de ayunas y glucemia a las 2 horas de la CTOG inicial, para comparar las diferencias en porcentaje de evolución a hiperglucemia de ayunas (tabla 6).

El porcentaje de individuos que progresaron a hiperglucemia de ayuno, fué el mismo en las tercilas superior e inferior de edad. Aquellos con un mayor IMC y una glucemia de ayunas inicial más elevada (aunque menor a 140 mg/dl) mostraron una tendencia, no significativa, a progresar mas frecuentemente a hiperglucemia de ayunas. Aquellos con una mayor concentración de glucosa a las 2 horas en la CTOG inicial, tuvieron un progreso a hiperglucemia de ayuno significativamente mayor que los individuos en la tercila inferior para esta variable ($p=0.05$).

Tabla 1. Características de todos los individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio (n= 114)

	Promedio \pm S.D.	Límites
EDAD (años)	48.3 \pm 11.2	(20 - 71)
IMC	26.0 \pm 3.2	(19 - 36)
GLUCOSA (mg/dl) :		
Ayuno	101 \pm 16	(69 - 139)
30 min	171 \pm 36	(113 - 234)
60 min	205 \pm 43	(145 - 295)
90 min	189 \pm 36	(153 - 270)
120 min	164 \pm 18	(140 - 199)
180 min	128 \pm 40	(70 - 190)
SEXO	Hombres n= 49 (43 %)	Mujeres n= 65 (57 %)
Historia Familiar de DM (Diabetes en un familiar en primer grado)	Si n= 52 (45 %)	No n= 62 (55 %)

Tabla 2. Características de los individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio, según la CTOG a los 5 años (n= 111)

Características	DM* n= 26 (23.4 %)	IG n= 51 (45.9 %)	NORMAL n= 34 (30.6 %)
Hombres	14	19	15
HF-DM	12	20	18
Edad	47.3 ± 12	51.7 ± 10	44.5 ± 13
IMC	26.3 ± 2.6	25.7 ± 3.1	26.2 ± 3.8
GPA	102 ± 17	103 ± 14	96 ± 15
G - 2h	174 ± 20	163 ± 18 [§]	159 ± 13 [†]

*Primera de por lo menos 2 CTOG diagnósticas

IMC= Índice de Masa Corporal

HF-DM= Historia de diabetes en un familiar en primer grado

GPA= Glucosa Plasmática de ayuno (mg/dl).

[§] DM vs. IG p= 0.02

[†] DM vs. NL p= 0.001

Tabla 3. Características de los individuos con intolerancia a la glucosa al inicio del estudio, según la CTOG a los 10 años de seguimiento (n=102)

Características	DM* n= 47 (46.1 %)	IG n= 24 (23.5 %)	NORMAL n= 31 (30.4 %)
Hombres	27	7	10
HF-DM	18	11	16
Edad	48.4 ± 11	48.3 ± 10	45.7 ± 14
IMC	26.4 ± 2.6	25.8 ± 3.8	25.9 ± 3.2
GPA	102 ± 17	99 ± 11	100 ± 16
G - 2h	168 ± 20	162 ± 19	162 ± 13

* = Por lo menos 2 CTOG diagnósticas y/o hiperglucemia de ayuno

IMC= Índice de Masa Corporal

HF-DM= Historia de diabetes en un familiar en primer grado

GPA= Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl).

**Figura 2. Incidencia acumulada de diabetes por CTOG
en individuos con intolerancia a la glucosa
(n= 114)**

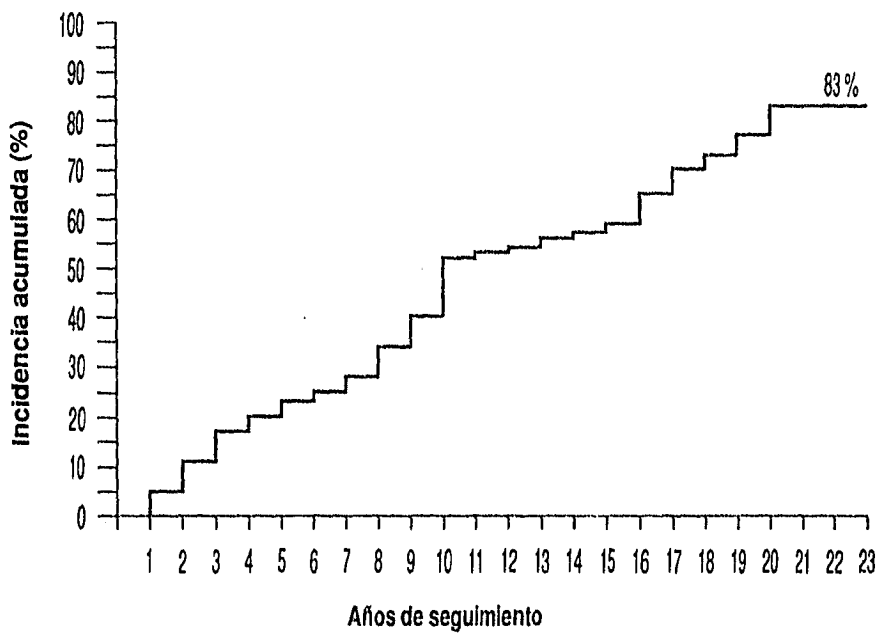


Figura 3. Incidencia acumulada de hiperglucemia de ayuno en individuos con intolerancia a la glucosa (n= 114)

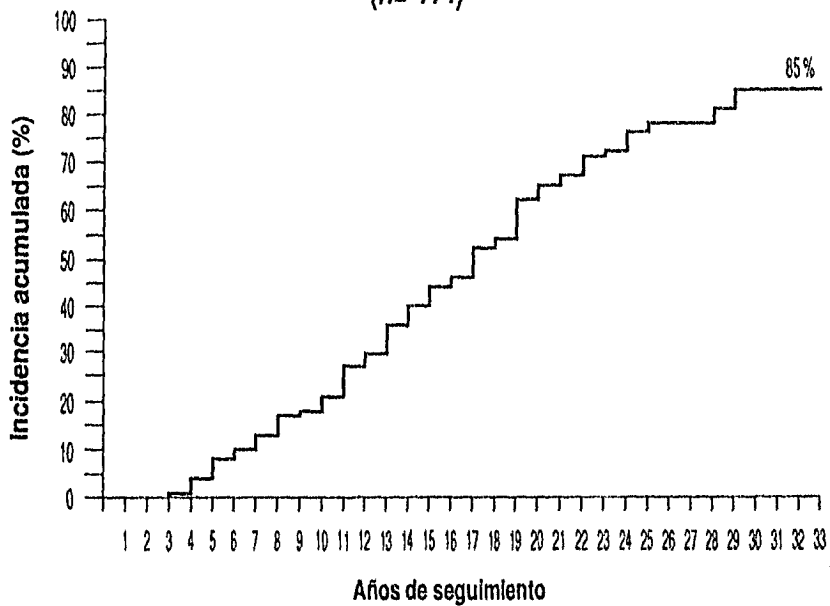


Tabla 4. Variación en el IMC y riesgo de progresar a hiperglucemia de ayuno en individuos con intolerancia a la glucosa

Grupo	IMC Inicial	IMC Final	Cambio de IMC
Desarrollaron hiperglucemia de ayuno	25.9 ± 3.0	26.6 ± 2.8 [§]	0.7
No desarrollaron hiperglucemia de ayuno	26.3 ± 3.6	25.5 ± 3.8 [†]	— 0.8*

[§] IMC cuando se encontró por primera vez hiperglucemia de ayuno.

[†] IMC en la última visita.

* p= 0.004 (diferencia entre grupos).

Tabla 5. Tiempo transcurrido desde la primera CTOG diagnóstica de DM hasta la hiperglucemia de ayuno. Efecto de la edad y otras variables.

	Tercila superior	Tercila inferior	Valor de p
Edad	7.8 ± 6.8	5.1 ± 4.5	0.05
IMC inicial	5.2 ± 5.3	6.6 ± 5.4	N.S.
GPA inicial	6.0 ± 5.9	6.4 ± 5.4	N.S.
G - 2h inicial	6.0 ± 5.0	5.8 ± 4.9	N.S.
	M	F	
Sexo	5.9 ± 5.1	6.7 ± 6.2	N.S.

Todos los individuos : 6.4 ± 5.8 años

Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollar hiperglucemia de ayuno en sujetos con intolerancia a la glucosa (n=114)

	Tercila superior	Tercila inferior	p *
Edad (años)	68† (55-71)	66 (20-44)	N.S.
IMC inicial	73 (27-40)	69 (19-24.6)	N.S.
GPA inicial (mg/dl)	80 (106-139)	58 (67-93)	N.S.
GP-2h inicial (mg/dl)	87 (173-199)	67 (138-151)	0.05

† % que desarrolló hiperglucemia de ayuno

* Tercila superior vs. inferior

7. DISCUSION

Este es el único estudio prospectivo de la historia natural de la intolerancia a la glucosa que tiene un seguimiento durante tres décadas. Los estudios de este tipo han sido escasos y entre los disponibles se observa una gran variabilidad en la frecuencia de progresión a diabetes en distintas poblaciones. Esta variabilidad puede obedecer a diferencias metodológicas o a diferencias en las características genéticas de las poblaciones estudiadas. Para disminuir las posibles diferencias metodológicas entre los estudios disponibles, en las tablas 7 y 8 se comparan solamente aquellos estudios que utilizaron el criterio de la OMS u otro muy cercano (6, 11-20). Como se puede ver, la frecuencia de evolución de intolerancia a la glucosa a diabetes es notablemente menor en las poblaciones caucásicas que en aquellas con una elevada susceptibilidad genética a la diabetes no dependiente de insulina. Esto se observa tanto a los 5 como a los 10 años de seguimiento.

El examen de toda la información disponible hace evidente que el valor pronóstico de la intolerancia a la glucosa parece no ser el mismo en todos los grupos étnicos. Aquellos con una elevada prevalencia de diabetes, que traduce una alta susceptibilidad genética a la enfermedad, son en los que se observan las tasas de progresión más elevadas de

intolerancia a la glucosa a diabetes. Es de resaltar que la población mexicana, en su ritmo de progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes, se comporta de manera muy semejante a las poblaciones con la máxima susceptibilidad genética a esta enfermedad.

Las personas que participaron en el estudio fueron enviadas a nuestra institución por tener una CTOG anormal, como lo que podría encontrarse en un estudio epidemiológico en población abierta.

La frecuencia de historia familiar de diabetes (45%) no fué muy distinta que la encontrada en la población general (33%) en México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas.

Cabe subrayar que no se conoce la frecuencia de historia familiar de diabetes en todos los individuos con intolerancia a la glucosa en la población general en México, y es probable que sea mayor que en individuos con tolerancia normal a la glucosa. Aun más, la presencia o ausencia de historia familiar de diabetes no modificó la frecuencia de progresión a diabetes en los individuos con intolerancia a la glucosa en este estudio.

Fueron eliminados para el análisis aquellos con antecedentes de hiperglucemia de ayuno o de una CTOG diagnóstica de diabetes, aun cuando a su ingreso tuvieran una CTOG de Intolerancia a la glucosa.

Aunque éstos individuos se clasificarían actualmente como con anomalía previa de la tolerancia a la glucosa (8,9), se trató de eliminar la posibilidad de que se tratara, de acuerdo con algunos investigadores (7), de sujetos diabéticos con CTOG de Intolerancia a la glucosa.

En resumen, aunque este trabajo se hizo en una institución de salud, no hubo un sesgo en la selección de la muestra, por lo que ésta es muy representativa de lo que ocurre a los individuos con intolerancia a la glucosa en la población general del país.

Los estudios de este tipo son de gran utilidad en la planeación de estrategias para la prevención de la diabetes. En primer lugar, queda claramente establecido que la intolerancia a la glucosa es una condición de muy alto riesgo para el desarrollo de diabetes en población mexicana, independientemente de la historia familiar. Aunque *a priori* esto parezca obvio, aun existe controversia sobre este punto (7).

La duda que existe acerca de la intolerancia a la glucosa como un importante precursor de la diabetes ha surgido de los estudios en poblaciones europeas (11-13).

Como se explicó antes, el comportamiento de la intolerancia a la glucosa no es el mismo en todas los grupos étnicos. Así, en nuestra población debe considerarse como potencialmente diabético a todo individuo con intolerancia a la glucosa y deben aplicarse en él todas las medidas disponibles para la prevención de la enfermedad. Por otro lado, el presente trabajo hace evidente que la curva de tolerancia a la glucosa es un instrumento muy útil en la identificación de individuos en riesgo, e indispensable en estudios de prevención de la diabetes en México. Aún más, el valor de glucosa de 2 horas durante la CTOG inicial permite distinguir a los que tienen alto y bajo riesgo de desarrollar la enfermedad.

Este estudio es congruente con la noción de que la disminución del índice de masa corporal se asocia a una reducción en el riesgo de progresar a diabetes en sujetos con intolerancia a la glucosa.

Refuerza así la importancia de iniciar estudios de intervención para la prevención primaria de diabetes en nuestra población.

Este es uno de los estudios que examinan de la manera más completa la historia natural de la intolerancia a la glucosa en cualquier población.

Es el único, entre todos los de su tipo, que permite conocer el tiempo que transcurre entre el momento en que los individuos con intolerancia a la glucosa tienen el diagnóstico de diabetes por CTOG y el momento en que empiezan a tener hiperglucemia de ayunas.

Esta información tiene varios puntos de interés: en primer lugar, permite conocer el tiempo de exposición a concentraciones postprandiales de glucosa claramente asociadas a complicaciones microvasculares y en particular a retinopatía, antes de que aparezca la hiperglucemia de ayunas en sujetos diabéticos. En segundo lugar, permite estimar un tiempo crítico para prevención secundaria en individuos con un riesgo inminente de hiperglucemia de ayunas.

Además, ayuda a calcular dentro de la historia natural de la DMNDI, en cuanto tiempo se inicia el descenso en la "curva de Starling del páncreas" (21)

En el estudio también se demuestra el largo tiempo de exposición a la intolerancia a la glucosa en la mayoría de estos individuos, en quienes se sabe que hay una disminución en la sensibilidad a la insulina e

hiperinsulinemia. Este estado de resistencia a la insulina se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (22).

Este estudio apoya la hipótesis de que en los individuos con diabetes no dependiente de insulina el proceso acelerado de aterogénesis se inicia mucho tiempo antes del diagnóstico clínico de la diabetes.

Si a esto se agrega que una proporción significativa de la población general en México tiene hiperglucemia de ayunas no detectada (23), se deduce que el tiempo de exposición a factores aterogénicos es muy largo en un gran número de individuos en nuestra población.

**Tabla 7. Historia Natural de la Intolerancia a la Glucosa.
Diferencias entre grupos étnicos.**

Estudio	glucosa de 2 horas	n	DM a los 5 años de seguimiento
Ingleses (1979)	120-199	204	13 %
Finlandeses (1992)	140-199	234	17 %
Suecos (1991)	125-199	56	21 %
Mexicanos (1995)	140-199	111	23 %
Pimas (1988)	140-199	382	25 %
Nauruanos (1984)	140-199	51	25 %
Malteses (1989)	140-199	75	31 %
Japoneses - Americanos (1995)	140-199	38	32 %

**Tabla 8. Historia Natural de la Intolerancia a la Glucosa.
Diferencias entre grupos étnicos.**

Estudio	glucosa de 2 horas	n	DM a los 10 años de seguimiento
Ingleses (1982)	120-199	241	15 %
Japoneses (1984)	130-240	288	17 %
Mexico - Americanos* (1990)	140-199	61	19 % *
Suecos (1980)	140-199	47	26 %
Ingleses (1984)	120-199	204	29 %
Hindúes (1986)	140-199	107	36 %
Mexicanos (1995)	140-199	102	46 %
Pimas (1988)	140-199	382	61 %

* Después de 8 años de seguimiento.

8. CONCLUSIONES

1. En la población mexicana, existe una alta tasa de progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes mellitus; la cual es comparable a la de grupos étnicos que tienen la mayor susceptibilidad a diabetes mellitus no insulino dependiente.
2. La intolerancia a la glucosa representa una condición de alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus.
3. La curva de tolerancia a la glucosa es un instrumento útil en la identificación en fases tempranas, de individuos en riesgo de desarrollar diabetes manifiesta.
4. La reducción del índice de masa corporal, se asocia a una reducción en el riesgo de progresar a diabetes, diagnosticada por hiperglucemia de ayunas, en sujetos con intolerancia a la glucosa.
5. En los pacientes que desarrollaron diabetes, el tiempo transcurrido entre la primera curva de tolerancia oral a la glucosa diagnóstica de diabetes y la primera hiperglucemia de ayuno, fué en promedio de 6.4 ± 5.8 años.

6. El valor de glucosa a las 2 horas en la curva de tolerancia oral a la glucosa, permite identificar individuos con alto o bajo riesgo de progresión a diabetes a los 5 años de seguimiento.

9. BIBLIOGRAFIA:

1. Knowler WC. Epidemiology, genetics, and prevention: The Pima Indian contribution. Kelly West Lecture. 55th. Annual Meeting and Scientific Sessions. American Diabetes Association. Atlanta, Georgia, June 10-13, 1995.
2. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Seargeant S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM- Lessons from the South Pacific. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990; 6:91-124.
3. Rull JA, Rios JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Tapia R, Sepúlveda J. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. In "New Horizons in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease". Schwartz C.J , Born GVR, (Eds), London. Current Science LTD, 1995:64-74.
4. Quibrera-Infante R, Hernández HG, Aradillas CG, González RS, Calles-Escandón J. Prevalencia de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperlipemia y factores de riesgo en función del nivel socioeconómico. *Rev Invest Clín* 1994; 46:25-36.
5. Stern MP. Primary prevention of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:399-410.

6. Tuomilehto J, Knowler WC, Zimmet P. Primary prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1992; 8:339-353.

7. Yudkin JS, Alberti KGMM, McClarty DG, Swai ABM. Impaired glucose tolerance. Is it a risk factor for diabetes or a diagnostic ragbag?. *Br Med J* 1990; 301:397-402.

8. WHO Study Group on Diabetes Mellitus. WHO Tech Rep Ser No. 727, Geneva, World Health Organization, 1985.

9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.

10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53:457-81.

11. Jarrett RJ, Keen H, McCartney P. The Whitehall study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabetic Med* 1984; 1:279-83.

12. Keen H, Jarrett RJ, McCartney P. The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982; 22:74-78.

13. Sartor G, Scherstén B, Carlström S, Melander A, Nordén A, Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980; 29: 41-44.
14. Ramachandran A, Snehalatha C, Naik RAS, Mohan V, Shobana R, Viswanathan. Significance of impaired glucose tolerance in an Asian Indian population: a follow-up study. *Diab Res Clin Pract* 1986; 2:173-78.
15. Schranz AG. Abnormal glucose tolerance in the Maltese. A population-based longitudinal study of NIDDM and IGT in Malta. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7:7-16.
16. Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. Incidence of type II diabetes in Mexican-Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 1990; 39:283-88.
17. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Mott DM. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *New Engl J Med* 1988; 319:1500-6.

18. King H, Zimmet P, Raper LR, Balkau B. The natural history of impaired glucose tolerance in the Micronesian population of Nauru: a six-year follow-up study. *Diabetologia* 1984; 26:39-43.
19. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, Kasuka N, Takaku F, Kosaka K. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984; 26:44-49.
20. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 1995; 44:173-79.
21. DeFronzo RA, Bonadonna R, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-68.
22. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
23. Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Secretaría de Salud, Mexico.
24. Grupo Nacional de Consenso en Diabetes. Consenso en Diabetes. Epidemiología de la diabetes en México, 1995. Fundación Mexicana para la Salud. pp. 17.