

Evaluación metabólica de diabéticos no insulino dependientes hospitalizados mediante glicemia, hemoglobina glicosilada y hemoglobina A1C

Drs. José Enrique López*, Yolanda López Salazar, José Enrique López Salazar, Humberto Fasanella, Francis Escalante

Hospital Central "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Venezuela.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo es conocer la utilidad de la determinación de la glicemia venosa, hemoglobina glicosilada y hemoglobina A1C para evaluar el control metabólico en pacientes diabéticos no insulino dependientes que fueron ingresados al Hospital Central de Valencia, "Dr. Enrique Tejera". A tal efecto se realizó un estudio con un diseño prospectivo, descriptivo, de correlación y comparación. La muestra fue de tipo intencional, se estudiaron 40 pacientes, hospitalizados entre el 1° de junio al 31 de agosto de 1994. Distribuidos de la siguiente manera: 20 eran del sexo masculino y 20 del sexo femenino, la media de edad fue de 59,6 años, con una variación entre 36 y 89 años. Tres pacientes tenían accidente cerebrovascular, cinco pacientes fueron diagnosticados de infarto del miocardio, tres tenían coma diabético hiperosmolar y quince presentaban infecciones variadas. Con control metabólico bueno 7,5%, control metabólico aceptable 10% y con control metabólico malo 82,5% de hemoglobina glicosilada.

La determinación de hemoglobina A1C fue útil para clasificar el grado de control metabólico, correspondiéndose con los hallazgos del examen físico y de los análisis bioquímicos. Los valores de hemoglobina A1C fueron mayores en el grupo de complicaciones tipo pie diabético, infecciones y coma hiperosmolar que el grupo de infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares. La determinación de glicemia no presentó diferencias significativas entre los grupos considerados.

En la presente investigación se demuestra la importancia que tiene la determinación trimestral de hemoglobina glicosilada y A1C. No sólo para la detección

del control metabólico, sino también para la prevención de las complicaciones antes mencionadas.

Palabras clave: Diabetes no insulino dependient. Metabolismo. Glicemia. Hemoglobina glicosilada.

SUMMARY

The main objective of this investigation is to know usefulness of venous glucose, glycosilated hemoglobin and A1C hemoglobin in order to measure metabolic control in no insulin dependent diabetes mellitus patients admitted to Central Hospital, Valencia, Venezuela. A prospective and descriptive study was realized between June 1° to August 31 1994.

Patients were distributed in 20 female (50%) and 20 male (50%), their ages varied between 36 and 89 years, means 59.6. According to their final diagnosis, 3 patients had cerebrovascular accidents, 5 myocardial infarction, 3 patients had diabetic hyperosmolar coma and 15 several types of infections. With good metabolic control 7.5%, acceptable metabolic control 10%, bad metabolic control 82.5% of glycosilated hemoglobin.

The glycosilated hemoglobin and A1C determination was usefulness in order to classify the metabolic control grade, significative difference between the analyzed groups.

The study reports the importance of the A1C and glycosilated hemoglobin trimestral assessment, not only to detection metabolic control, also to prevent mentioned complications.

Key words: No insulin dependent diabetes. Metabolism. Glycosilated hemoglobin.

* Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento del paciente diabético se considera como objetivo fundamental el control de la glicemia para que se mantenga en un rango normal, habiéndose considerado que esto previene o retarda la aparición de las complicaciones propias de la enfermedad, particularmente las de tipo vascular, infecciosas y neuropáticas (1,2).

La diabetes mellitus es la primera causa tanto de amputación no traumática de miembros, como de amaurosis. Está fuertemente asociada con cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular, enfermedad aterosclerótica, sobreinfección y superinfección. Esta enfermedad se sigue considerando como causa frecuente de inmunodepresión adquirida, así como un estado morbo de significación, responsable indirecto de mortalidad (3).

Tal morbimortalidad ha despertado desde hace muchos años el interés de los investigadores para desarrollar un método que detecte con alta sensibilidad y especificidad, el grado de descontrol metabólico y, por ende, que permita establecer un índice de riesgo de padecer las complicaciones de la enfermedad.

Durante mucho tiempo, las determinaciones de glicemia, bien sea venosa o capilar, fueron las únicas técnicas empleadas para el control del paciente diabético. La medición de la glicemia en ayunas demostró ser sensible a rápidos cambios de hábito, por ejemplo la dieta, porque el ayuno prolongado produce descenso en los valores de glicemia con gran rapidez y el valor obtenido nada dice, o más bien confunde, al médico que pretende establecer un diagnóstico del control metabólico logrado con el tratamiento instaurado. Peor aún, por el riesgo de hipoglicemia, que puede ocurrir al ajustar la dosis de hipoglicemiantes orales de acuerdo con los valores elevados, pero poco confiables, de glicemia en el paciente diabético (1).

La relevancia social de la diabetes mellitus es por demás conocida pues afecta a un porcentaje elevado de la población. La morbimortalidad tan elevada que presenta, obliga a la búsqueda de nuevos enfoques diagnósticos en relación con el control metabólico. La medición de la hemoglobina glicosilada es promisoría en este sentido.

La hemoglobina glicosilada ofrece un estimado del comportamiento de la glicemia en un promedio

de ocho a doce semanas y evita las oscilaciones bruscas motivadas por el ayuno y horario de la toma de la muestra (3,4). Teóricamente, cuatro determinaciones trimestrales de hemoglobina glicosilada ofrece una visión mucho más amplia que un sin número de mediciones de glicemia.

La hemoglobina glicosilada ha sido empleada con éxito en predecir la posibilidad que tiene un paciente diabético no insulino dependiente, de sufrir retinopatía y otras angiopatías (5,6). Sin embargo, aún quedan muchas dudas sobre cuál es la frontera entre cifras elevadas de hemoglobina glicosilada y la aparición de complicaciones propias de la diabetes. A nivel mundial se está generando gran interés por establecer dicho límite. En nuestro país, llama la atención el poco énfasis que se hace en su determinación, tal vez por su elevado costo, a pesar de que la calidad de vida del diabético se ve francamente alterada por falta de un adecuado diagnóstico acerca de su control metabólico.

Los médicos que asistimos a pacientes diabéticos hemos observado la gran variación que experimenta la glicemia e, igualmente, la aparente disociación ocasional que existe en pacientes severamente comprometidos por su enfermedad, por ejemplo, pie diabético grave y niveles de glicemia discretamente elevados, lo que denuncia la falta de traducción bioquímica de las complejas alteraciones metabólicas que se suscitan en el individuo diabético.

Es de destacar que, en relación con diabetes mellitus y sus complicaciones, carecen en la práctica médica de algunos conocimientos que son importantes ¿Cuál es el nivel de hemoglobina glicosilada y de la hemoglobina A1C en pacientes que tienen descompensación por cetoacidosis o sufre amputación por pie diabético, o que presentan neumonía?

El presente trabajo nace del interés de introducir en nuestro medio hospitalario un marcador bioquímico útil que sea más sensible y específico que la determinación de glicemia en ayunas y que, por otra parte, ofrezca una posibilidad, por medio de sus resultados, de tomar medidas terapéuticas adecuadas que nos permitan aumentar la calidad de vida del paciente diabético.

La relevancia social de la diabetes, las aplicaciones prácticas del estudio y el valor teórico que ofrece esta investigación justifican el esfuerzo desplegado.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo está constituido por los pacientes diabéticos no insulino dependientes que ingresaron al Hospital Central de Valencia "Dr. Enrique Tejera", entre el 01-06-1994 y el 31-08-1994. Se estudiaron 40 pacientes 20 hombres y 20 mujeres, con edades comprendidas entre 36 y 89 años, con una media de 59,6.

I. Criterios de inclusión

Pacientes diabéticos diagnosticados previamente de cualquier edad, sexo y tiempo de evolución, que fueron ingresados por el Servicio de Emergencia de Adultos del Hospital Central de Valencia, debido a una de las siguientes situaciones:

1. Accidente cerebro vascular, tres pacientes, independiente de si eran de tipo isquémico o hemorrágico y diagnosticados mediante examen clínico y tomográfico.
2. Infarto del miocardio. Cinco pacientes diagnosticados por la presencia de por lo menos 2 de los siguientes criterios: dolor sugestivo de origen coronario, hallazgos electrocardiográficos característicos de la afección, elevación de la creatinfosfoquinasa.
3. Coma diabético hiperosmolar, 3 pacientes diagnosticados por presentar inconciencia, ausencia de focalización neurológica tipo accidente vascular cerebral y que cursaran con glicemia igual o mayor de 250 mg/dl y pH arterial igual o mayor de 7,15.
4. Infecciones, quince pacientes. Se incluyeron en este aparte neumonías e infecciones del tracto urinario provocadas por bacterias aeróbicas. Se diagnosticó neumonía por la presencia de cuadro febril con tos, estertores crepitantes pulmonares, infiltrado pulmonar radiológico característico, leucocitosis y crecimiento de bacterias patógenas en cultivo para aerobios. Se diagnosticó infección del tracto urinario por los síntomas urinarios y un crecimiento de bacterias, en cultivo para aerobios, con más de 100 000 colonias por 1 ml de orina.
5. Pie diabético mixto (neuropático, isquémico e infeccioso), catorce pacientes.

II. Criterios de exclusión:

1. Síndrome anémico de cualquier etiología, con cifras de hemoglobina menor de 8 g/dl.

2. Pérdida aguda de sangre mayor de 500 ml en los últimos 3 meses.
3. Haber recibido transfusión de concentrado globular o sangre completa en los 3 meses previos al inicio de la investigación.
4. Anemia hemolítica de cualquier tipo.
5. Hiperbilirrubinemia no conjugada mayor de 3 mg/dl.
6. Pacientes portadores de enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, asma bronquial o asma cardíaca.
7. Pacientes con antecedentes sugestivos de prostatismo o que en el momento del ingreso tuvieran sonda vesical.

Al ingresar a la Emergencia del Hospital Central de Valencia, el paciente diabético fue evaluado desde el punto de vista clínico, para constatar la presencia de complicaciones agudas y crónicas propias de la enfermedad y fueron aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

Se tomaron muestras de sangre para determinar:

1. Hemoglobina.
2. Hemoglobinas glicosilada y fracción A1C.
3. Electrolitos séricos: sodio y potasio.
4. Gases arteriales: pH, pCO₂, HCO₃ y exceso de base (EB).
5. Glicemia y creatinina.

Si el paciente se encontraba con un mínimo de 8 horas en ayunas al momento del ingreso, se tomaban 9 ml de sangre venosa; 5 ml con etilenodiamino tetra acetato (EDTA) en un sistema de "tuboject" para la determinación de la hemoglobina glicosilada (estas muestras pueden ser guardadas bajo refrigeración entre 2 a 8°C por 7 días. No se recomienda la congelación de las mismas); y 4 ml no heparinizados para glicemia, creatinina y electrolitos séricos. Si el paciente no se encontraba en ayunas se procedía a tomar la muestra de glicemia y creatinina en las 24 horas inmediatas al ingreso. Se procedió igualmente, a la obtención de 1 ml de sangre arterial, heparinizada, por punción de la arteria radial, para la realización de gasometría, la que fue procesada inmediatamente en un gasómetro marca Corning 168 (Científica Industrial de Venezuela).

Las muestras para la determinación de glicemia y creatinina fueron procesados con el equipo de los

EVALUACIÓN METABÓLICA DE DIABÉTICOS

Laboratorios Heiga, leídos en un espectrofotómetro Compur a longitudes de onda 550 y 520 nm, a una temperatura de 37°C y ajustado previamente el cero contra el blanco. Se consideraron valores normales de creatinina de 0,6 a 1,2 mg/dl, de glicemia desde 70 a 110 mg/ml. Las muestras para sodio y potasio fueron analizadas en un instrumento Ana-Lyte Plus 1 de laboratorios Baker Instruments, valores normales de 140 y 4 mEq/l, respectivamente.

Para la determinación de hemoglobina glicosilada se empleó la técnica TGH Imx Abbott (7), basados en los trabajos de Middle (8) y Little (9), llamada también de captación de ion. En esta técnica la matriz de fibra de vidrio de la célula de captura es pretratada con amonio cuaternario de alto peso molecular. Durante la prueba, las moléculas afines se unen específicamente a la hemoglobina glicosilada por medio de la interacción entre di-hidroxiboronato y las moléculas de glucosa de la hemoglobina glicosilada. Esta última es, por lo tanto, separada de la hemoglobina no glicosilada merced a la interacción electrostática entre la hemoglobina glicosilada poli-aniónica y la superficie catiónica de la matriz (captura del ion). Posteriormente, la hemoglobina glicosilada es cuantificada por un método fluorescente.

Los resultados son presentados en porcentaje, procediendo de la siguiente manera:

$$\% \text{ Hb glicosilada} = \frac{\text{Concentración Hb glicosilada}}{\text{Concentración Hb total}} \times 100$$

Un estudio de correlación entre la hemoglobina glicosilada de los Laboratorios Abbott y la cromatografía de intercambio iónico, estableció y confirmó la relación lineal entre estos dos métodos. Basándose en esta relación fue definida la ecuación usada para convertir la hemoglobina glicosilada en % de hemoglobina A1C:

$$\text{Hb HbA1C} = \frac{\% \text{ de hemoglobina glicosilada} + 1,76}{1,49}$$

Valores normales. Muestras de sangre completa anticoagulada, procedentes de 147 individuos aparentemente sanos, fueron analizados mediante la prueba de Hb glicosilada Imx. La media resultante para la población medida fue (10):

1. Hb glicosilada 5,7% con un mínimo y máximo de 4,8% a 7,8%
2. Hb A1C: media 5,0% con un mínimo de 4,4% a 6,4%

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Arévalo (11) y Rosa, Rojas y Di Michele (12), en Venezuela.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

1. Las muestras de sangre pueden contener cantidades importantes de materiales insolubles. Si el material insoluble es transferido a la matriz de fibra de vidrio, durante la realización del test, se puede producir alteración importante de los resultados. La incidencia observada en ensayos clínicos fue de 0,4% (4 por 1 000) en una población de 753 muestras medidas en duplicado, 1 506 replicadas (10). Para evitar esto, antes de iniciar el test, las muestras fueron mezcladas vigorosamente para garantizar su homogeneización.
2. Los métodos que miden la afinidad del boronato para la hemoglobina glicosilada muestran una mínima interferencia con las formas variantes de la Hb (13). Las hemoglobinas -F- (fetal), S y C, no interfieren significativamente con el test. Los niveles clínicos de la hemoglobina glicosilada con la fracción aldimine (pre-A1C) no son detectados.
3. Las anemias hemolíticas están caracterizadas por eritrocitos con vida media, corta. La destrucción prematura de los eritrocitos puede resultar en valores bajos de hemoglobina glicosilada, incluso aun cuando los niveles de glicemia se hayan mantenido elevados en forma persistente (14). Similarmente, individuos con pérdidas recientes y significativas de sangre, exhiben falsos valores bajos de hemoglobina glicosilada debido a la fracción más elevada de eritrocitos jóvenes, y por lo tanto menos expuestos a la hiperglicemia (10).
4. La hiperbilirrubinemia no conjugada mayor de 3 mg/dl, por la posibilidad de que estas cifras pudieran corresponder a procesos hemolíticos no diagnosticados todavía.
5. La enfermedad obstructiva crónica, el asma bronquial, los pacientes con bronquitis crónica,

pueden tener hipoxia y esto producir una poliglobulia reactiva y, por tanto, afectar los resultados de la determinación de las hemoglobinas glicosiladas y A1C.

- 6 Una de las variables a ser utilizadas era la infección en general o urinaria en particular, por tanto los pacientes que tenían una sonda de Foley para cateterismo vesical, fueron descartados en este estudio.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Debido a que se quería establecer, en forma prospectiva, cómo se distribuían los pacientes diabéticos de acuerdo a los niveles de hemoglobina glicosilada, hemoglobina A1C y glicemia, fue realizada una investigación descriptiva. Posteriormente, se hizo un estudio de correlación entre las variables estudiadas, también se empleó la comparación de las modificaciones experimentadas por las variables entre los diferentes grupos de complicación. Por lo tanto, la muestra fue de tipo intencional, y el diseño fue prospectivo, descriptivo, de correlación y de comparación.

Las variables utilizadas fueron las siguientes: edad (años) sexo, edad de aparición de la diabetes (años), índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (mmHg), glicemia en ayunas (mg/dl), creatinina (mg/dl), sodio y potasio séricos (mEq/l), pH bicarbonato, hemoglobina glicosilada (%), hemoglobina A1C (%), amputación no traumática de miembro inferior, complicaciones de la diabetes (accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, coma hiperosmolar, infecciones, pie diabético mixto).

Los resultados fueron sometidos a pruebas de estadística descriptiva, tanto de tendencia central como de dispersión y de estadística inferencial, paramétrica y no paramétrica: chi cuadrado, t de Student y análisis de varianza. Se definió como intervalo de confianza estadística el 95% considerando como significativa una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 puede observarse la descripción de la población estudiada según edad, glicemia venosa, índice de masa corporal, tensión arterial (TA) diastólica y sistólica.

En el Cuadro 2 puede apreciarse la distribución según su diagnóstico de ingreso y la variación de tensión arterial diastólica y sistólica e índice de masa corporal.

En el Cuadro 3 aparece la distribución de los pacientes según el porcentaje de hemoglobina glicosilada, hemoglobina A1C y grado de compensación metabólica.

En el Cuadro 4 se señala la correlación entre hemoglobina glicosilada, hemoglobina A1C y glicemia.

En el Cuadro 5 puede apreciarse la correlación entre hemoglobina glicosilada, hemoglobina A1C y el tiempo de diagnosticada la diabetes mellitus e inicio de los síntomas de enfermedad actual que justificaron su hospitalización.

En el Cuadro 6 puede observarse la variación de la hemoglobina, hemoglobina A1C y glicemia venosa entre los diferentes grupos de complicaciones.

Cuadro 1

Criterio	Media	Desviación estándar
Edad (años)	59,6	± 12,9
Glicemia venosa (mg/dl)	284,2	± 98,8
Índice de masa corporal	25,6	± 5,5
TA diastólica (mmHg)	77,8	± 9
TA sistólica (mmHg)	116,5	± 16,6

Cuadro 2

Complicación	Casos		TA diast. media (mmHg)	TA sist. media (mmHg)	IMC
	n	%			
Accidente cerebrovascular	3	7,5	75	103,3	28,3
Infarto del miocardio	5	12,5	82	122	25
Coma hiperosmolar	3	7,5	70	113,3	21
Infecciones	15	37,5	78,2	118,2	28,5
Pie diabético mixto	14	35	78,1	116,2	23
Significación			p: 0,4668	p: 0,629	p: 0,029

EVALUACIÓN METABÓLICA DE DIABÉTICOS

Cuadro 3

% Hb A1C	Media % A1C	Casos	%
4,8 a 7,8 (1)	7,04	3	7,5
7,81 a 8,5 (2)	8,08	4	10
8,5 y más (3)	13,15	33	82,5
Total	12,2	40	

- (1) Control metabólico bueno
(2) Control metabólico aceptable
(3) Control metabólico malo

t de Student entre grupo (1) y (2) p: 0,01
entre grupo (1+2) y (3) p: 0,0001

Cuadro 4

Correlación entre hemoglobinas glicosilada, A1C y glicemia

Parámetro	Glicemia	Hb A1C	Hb glicosilada
Hb glicosilada	0,3453	0,9874*	X
Hb A1C	0,9874*	X	0,3453
Glicemia	X	0,3323	0,3453

* P= 0,001

Cuadro 5

Parámetro	Tiempo diagnosticada diabetes mellitus (años)	Inicio síntomas de enfermedad actual (días)
Hb glicosilada %	-0,2163	0,3069
Hb A1C %	-0,2010	0,3259
Glicemia (mg/dl)	-0,2018	0,0588

Para todas las correlaciones p> 0,05.

En el Cuadro 7 se señalan la variación de pH, bicarbonato, sodio, potasio y creatinina entre los grupos de complicaciones.

En el Cuadro 8 se señala la variación que experimenta el tiempo de diagnosticada la diabetes, el inicio de los síntomas de la enfermedad actual y la edad de aparición de la diabetes entre los diferentes tipos de complicaciones.

Cuadro 6

Complicación	Casos		Hb g/dl	Hb glico%	HbA1C%	Glicemia
	N	%	Media	Media	Media	Media
Accidente cerebro vascular	3	7,5	13,1	11,6	9,0	284,2
Infarto del miocardio	5	12,5	12,4	10,6	8,3	202,0
Coma hiperosmolar	3	7,5	13,0	21,9	15,9	463,3
Infecciones	15	37,5	12,4	17,1	12,6	281,8
Pie diabético mixto	14	35,0	11,6	17,3	12,9	281,5
Significación	p:0,3927		p:0,0001	p:0,003	p:0,0199	

Cuadro 7

Parámetro	Media	Análisis de varianza entre grupos P=
pH	7,33	0,5862
HCO ₃ (mmol/l)	19,08	0,8536
Sodio (mEq/l)	138,85	0,0105
Potasio (mEq/l)	4,51	0,2505
Creatinina (mg/dl)	1,57	0,8619

Cuadro 8

Criterio	Media	Análisis de varianza entre grupos de complicaciones
Tiempo diagnosticada diabetes (años)	10,48	p= 0,850
Inicio síntomas de enfermedad actual (días)	15,05	p= 0,001
Edad de aparición (años)	49,13	p= 0,1568

En el Cuadro 9 aparece la clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo con el grado de complicación metabólica.

En el Cuadro 10 puede observarse la sensibilidad y la especificidad de la glicemia venosa para detectar control metabólico malo.

En el Cuadro 11 se señala la sensibilidad y la especificidad de la hemoglobina A1C para detectar control metabólico malo.

Cuadro 9

Objetivos mensurables	Control bueno	Control aceptable	Control malo
Glicemia en ayunas (mg/dl)	80-120	121-140	141 y más
Casos observados	0	1	39
porcentaje		2,5	97,5
Hemoglobina A1C%	Menor de 8,5	8,5-9,5	Más de 9,5
Casos observados	7	2	31
porcentaje	17,5	5	77,5
Índice de masa corporal	Menos de 25	25-27	Más de 27
Casos observados	17	8	15
porcentaje	42,5	20	37,5
Tensión arterial diastólica	Menos de 90	90-95	96 y más
Casos observados	38	0	2
porcentaje	95	0	5
Tensión arterial sistólica	Menos de 140	140-159	160 y más
Casos observados	37	3	0
porcentaje	92,5	7,5	0

Cuadro 10

Objetivo mensurable:	Control metabólico malo			
glicemia venosa	Control metabólico malo			
Casos diagnosticados como	Auténticos positivos	Falsos negativos	Auténticos negativos	Falsos positivos
	31	0	1	8
Sensibilidad	100%			
Especificidad	11%			

Cuadro 11

Sensibilidad y especificidad de la hemoglobina A1C para detectar control metabólico malo

Objetivo mensurable:	Control metabólico malo			
glicemia venosa	Control metabólico malo			
Casos diagnosticados como	Auténticos positivos	Falsos negativos	Auténticos negativos	Falsos positivos
	40	0	0	0
Sensibilidad	100%			
Especificidad	100%			

En la Figura 1 puede apreciarse la distribución porcentual de las principales complicaciones de los pacientes diabéticos estudiados.

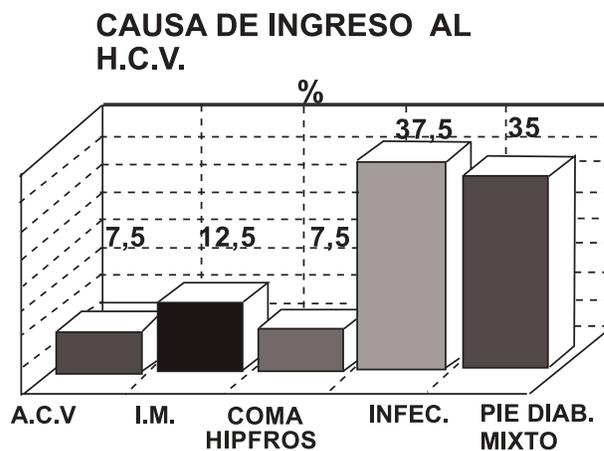


Figura 1. Distribución porcentual de las principales complicaciones de los pacientes diabéticos estudiados.

En la Figura 2 puede observarse que los pacientes ingresaron al hospital inmediatamente (ACV, infarto del miocardio) o varios días después del inicio de la complicación de su diabetes mellitus (coma diabético hiperosmolar, infecciones y pie diabético).

INICIO DE ENFERMEDAD ACTUAL p = 0,001

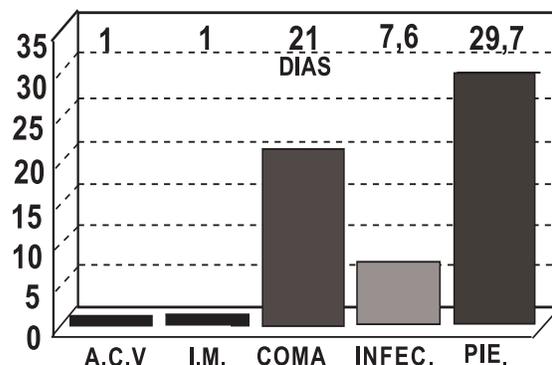


Figura 2. Días de evolución de enfermedad actual hasta ingreso al hospital.

En las Figuras 3-6 pueden observarse que la muestra estudiada fue homogénea en relación a la edad de los pacientes, tiempo de diagnosticada su afección diabética y las cifras de hemoglobina y creatinina séricas (P= 0,1568).

EVALUACIÓN METABÓLICA DE DIABÉTICOS

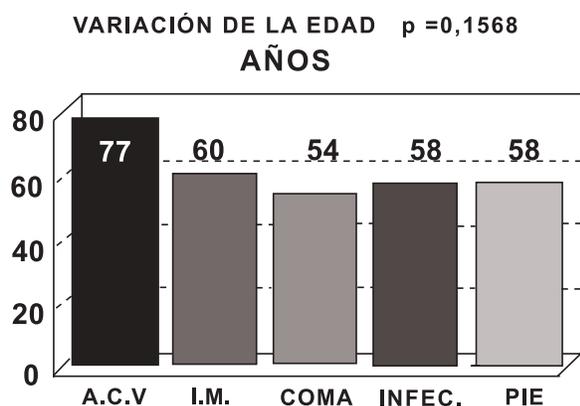


Figura 3. La muestra estudiada fue homogénea en relación a la edad de los pacientes estudiados (P= 0,156).

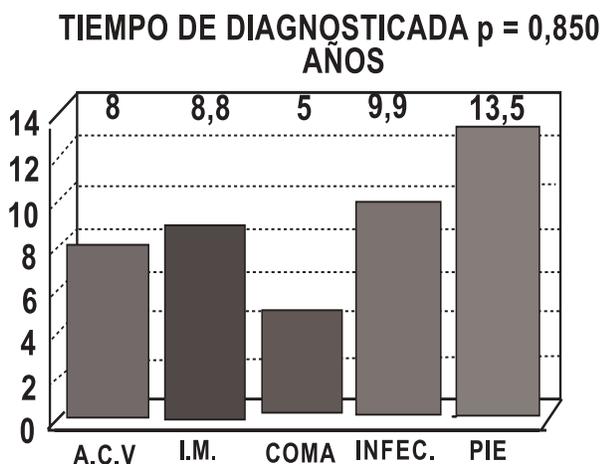


Figura 4. La muestra estudiada fue homogénea en relación al tiempo de diagnosticada su afección diabética (P= 0,850).

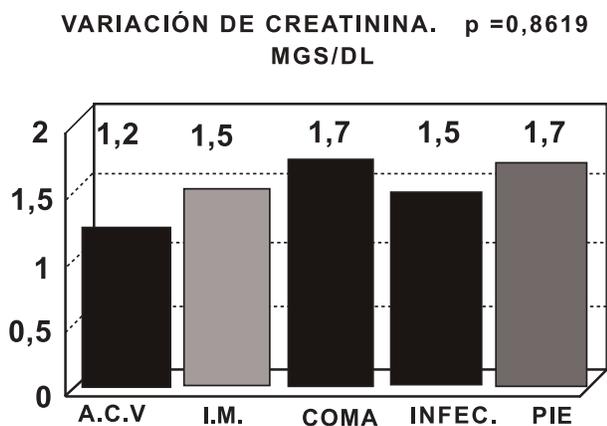


Figura 5. La muestra estudiada fue homogénea en relación a la cifra de creatinina sérica (p= 0,861).

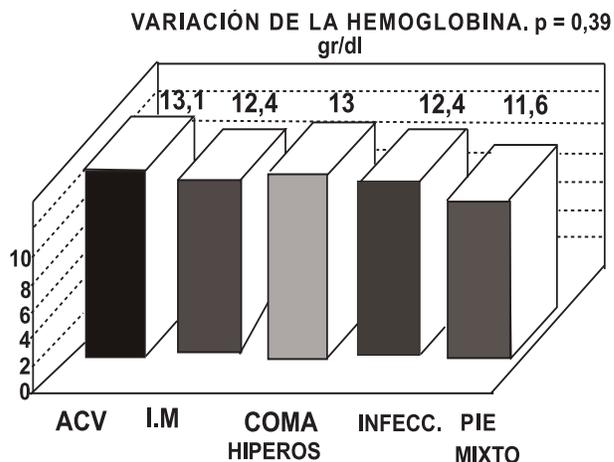


Figura 6. La muestra fue homogénea en relación a la cifra de hemoglobina sanguínea (p= 0,390).

En la Figura 7 se señala la media del % de Hb glicosilada en cada uno de los grupos de complicaciones de los pacientes.

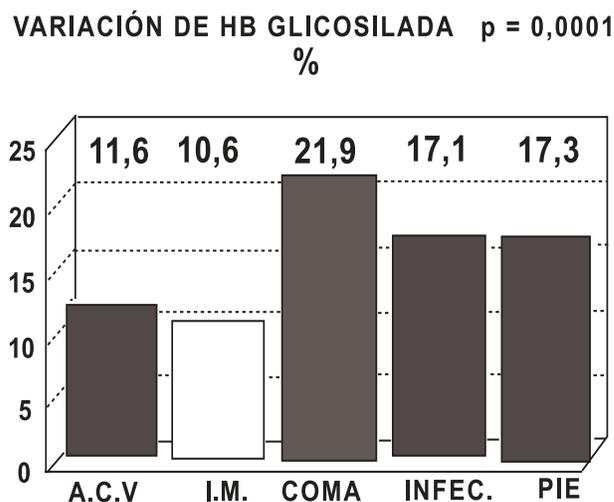


Figura 7. Media del porcentaje de Hb glicosilada en cada uno de los grupos de complicaciones.

En la Figura 8 puede apreciarse la media del % de Hb A1C en cada uno de los grupos de complicaciones de los pacientes.

En la Figura 9 puede observarse la sensibilidad y la especificidad de la glicemia venosa en ayunas y la HB A1C, en detectar mal control metabólico de los pacientes.

VARIACIÓN DE HB A1C. $p = 0,0003$
%

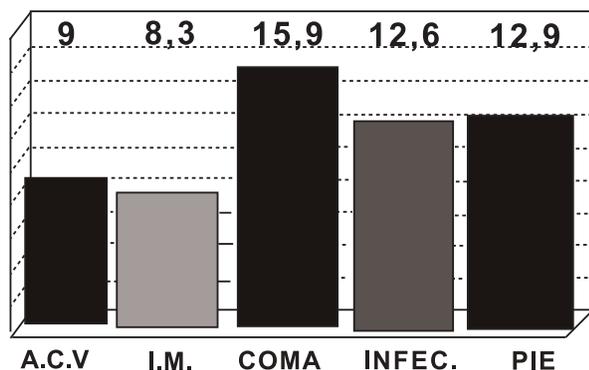


Figura 8. Media del porcentaje de Hb A1C en cada uno de los grupos de complicación de los diabéticos estudiados.

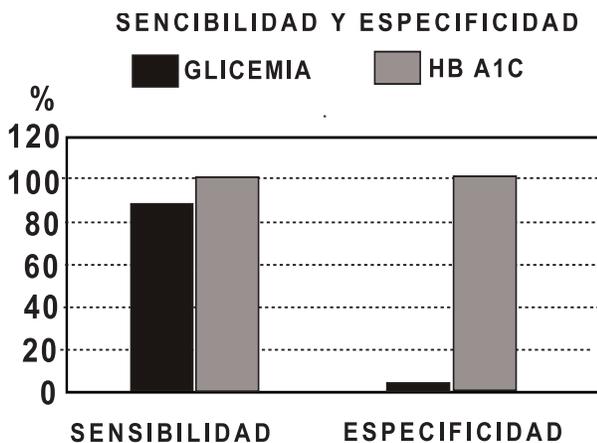


Figura 9. Sensibilidad y especificidad de la glicemia venosa en ayunas y la Hb A1C en detectar mal control metabólico.

DISCUSIÓN

La hemoglobina glicosilada es el reflejo de la glicemia con un promedio de seis a ocho semanas anteriores a la determinación. Esto permite obtener una visión no actual, sino retrospectiva, del control glucémico del paciente diabético (4). Las ventajas que ofrece la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1) son varias; es una determinación objetiva, independiente de la cooperación del paciente y de la relación con la ingesta o la hora del día, y reduce el control a un único número (1). Su

importancia es creciente, porque mantener sus valores dentro de la normalidad constituye un objetivo a alcanzar en el tratamiento del paciente diabético (6). La técnica mayoritariamente utilizada es la cromatografía de intercambio iónico, hecho comentado en la literatura (10).

La utilización de la cromatografía favorece que la fracción de la hemoglobina solicitada sea la Hb A1C (99%), que es la fracción unida específicamente a la glucosa y refleja fundamentalmente el control glucémico del paciente (15). La influencia de la hiperglicemia en la aparición y progresión de las complicaciones vasculares en el paciente diabético, continúa siendo un tema controvertido, lo que ha motivado que actualmente se siga investigando en ese campo (16,17).

La introducción en la clínica médica de la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1), como índice integrador de los niveles glucémicos como un promedio de tiempo de seis a ocho semanas anterior a la determinación, pudiera resultar muy útil a la hora de definir, con mayor exactitud, en qué medida del grado de control metabólico se relaciona con cada una de las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes (18).

A pesar de las presumibles diferencias entre los mecanismos fisiopatogénicos de las complicaciones micro y macrovasculares del diabético, la hiperglicemia ha sido invocada como un factor de riesgo importante (19). Las controversias que han surgido al respecto se generan en parte, debido a la incapacidad de los regímenes terapéuticos actuales de mantener cifras de glicemia en niveles normales por períodos largos, y también a la carencia de un método objetivo y uniforme que permita evaluar el grado de control metabólico del diabético a largo plazo.

Nathan y col. (19), en estudio retrospectivo de 55 diabéticos del tipo II de 55 a 75 años de edad comunican que el tiempo de evolución de la retinopatía y los niveles de HbA1, son los elementos de producción más importantes de la presencia de retinopatía grave. Ezcurra y Licea (20), en un estudio de 65 pacientes tipo II son los primeros en demostrar en forma prospectiva, la asociación entre un nivel elevado de HbA1 y la aparición de las complicaciones retinianas en diabéticos del tipo II, con lo que se refuerza la hipótesis de que el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas y, particularmente de la retinopatía, está relacionado directamente con el grado de control metabólico.

Las lesiones ateroscleróticas aparecen más temprano y son más extensas en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Esto se ha demostrado tanto en el estudio de grupos como en las autopsias. Las principales consecuencias son la cardiopatía coronaria, la enfermedad vascular periférica y los ictus.

La incidencia de cardiopatía coronaria es dos a tres veces mayor en los adultos diabéticos que en los no diabéticos, considerándose por consiguiente la diabetes como un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares, especialmente en la mujer. Los diabéticos insulino dependientes demuestran un aumento de la tasa de la mortalidad por cardiopatía coronaria ya desde los treinta años de edad, igual para el hombre y la mujer, con marcada diferencia con la población general. Puede hallarse una mayor prevalencia de cardiopatía coronaria al diagnosticar diabéticos no insulino dependientes así como en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, circunstancia involucrada en más de la mitad de las defunciones de los pacientes adultos (20,21).

Puede hallarse igualmente la enfermedad vascular periférica en hasta un 8% de los diabéticos no insulino dependientes (DMNID) en el momento del diagnóstico, aumentando su prevalencia hasta un 45% transcurridos los 20 años. Su incidencia es cuatro a siete veces superior en los diabéticos comparados con la de los no diabéticos. Casi la mitad de las amputaciones no traumáticas pueden ser atribuidas a una enfermedad vascular periférica (22,23).

La diabetes y la tolerancia alterada de la glucosa se consideran efectos de riesgo importantes para el ictus. Ocurre dos a seis veces más frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos; el pronóstico en los primeros es peor después de algún accidente cerebrovascular (24).

Otros factores de riesgo conocidos de la alteraciones son igualmente más frecuentes en los pacientes diabéticos:

1. En los adultos jóvenes diabéticos la tasa de hipertensión es dos a tres veces superior a la de los adultos jóvenes no diabéticos, aun cuando la diferencia disminuye con la edad es todavía superior en los diabéticos de más de 65 años de edad. En el Estudio Whitehall, solamente la presión arterial sistólica pareció ser factor de

predicción de mortalidad por cardiopatía coronaria en los diabéticos no insulino dependientes (25).

2. La obesidad, que constituye igualmente un factor de riesgo para la propia diabetes, puede hallarse hasta en un 80% de los diabéticos no insulino dependientes, en la formulación del diagnóstico. Recientemente, se ha concedido mayor importancia a la obesidad abdominal ("androide" o en "forma de pera"). Estudios en diferentes grupos étnicos sugieren una relación entre la tendencia a una obesidad central y los trastornos metabólicos, conducentes a un riesgo superior de cardiopatía coronaria en los diabéticos (26).

3. Algunas anomalías entre los lípidos son más frecuentes entre los diabéticos. En el estudio alemán PROCAM (27), la prevalencia de la hiperlipidemia mixta (colesterol total y triglicéridos por encima de 200 mg/dl) fue dos veces superior en los hombres diabéticos y tres veces superior en las mujeres diabéticas entre los 35 y 65 años, comparados con la población no diabética. La prevalencia de hipertrigliceridemia aislada fue tres veces mayor en el hombre y más de cinco veces mayor en la mujer en el mismo grupo diabético. El colesterol HDL bajo era igualmente dos veces más frecuente en los diabéticos. Los estudios con pacientes con tolerancia glucosada alterada y hasta en los denominados "prediabéticos confirmados" (porque finalmente acaban siendo diabéticos) han demostrado una tendencia similar a presentar anomalías lipídicas. Se reconoce actualmente que la hipertrigliceridemia con colesterol HDL bajo constituyen un factor de riesgo importante e independiente para la cardiopatía coronaria.

Las modificaciones en la composición lipídica en las diferentes lipoproteínas son igualmente más frecuentes. El enriquecimiento en triglicéridos conduce a una producción excesiva de remanentes más densos y pequeños de LDL que son más aterogénicos. La composición del HDL está igualmente alterada para un transporte retrógrado del colesterol incrementado. Se han hallado valores elevados de lipoproteína (a) (Lp (a)) en diabéticos (28).

Los pacientes diabéticos no presentan estos problemas asociados mientras estén bien controlados y no sean objeto de complicaciones específicas.

La mayor frecuencia de factores de riesgo asociados, mencionada anteriormente en los pacientes diabéticos y los efectos nocivos de la diabetes en los mismos, no explican la mayor parte de la excesiva incidencia de aterosclerosis. Parece como si el medio diabético poseyese un importante impacto sobre la progresión de las lesiones ateroscleróticas.

El estudio de la asociación de hiperglicemia e insulina ha establecido:

1. La hiperglicemia deteriora las funciones de las células endoteliales, inhibe la replicación de las células y por consiguiente, retrasa la reparación endotelial después de una lesión. La oxidación de la glucosa produce radicales libres y la hiperglicemia puede retrasar su eliminación al alterar el ciclo de oxidación-reducción del glutatión. Estos radicales provocan la oxidación de las LDL, la producción de óxido nítrico (factor relajante derivado del endotelio) que contrarresta la acciones proliferativas de las plaquetas, es inhibida por la hiperglicemia. La endotelina, posible indicador de lesión aterosclerótica, parece estar elevada en los pacientes diabéticos (29).
2. El aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas, consecuencia de la hiperglicemia, afecta a la apoproteína B-100 de las LDL. La LDL glicosilada se oxida más fácilmente y posee una mayor afinidad por los receptores de los macrófagos, lo que eventualmente conduce a la formación de células espumosas en el interior de la pared arterial. Los compuestos de colágeno de la pared se glicosilan fácilmente, dando lugar a productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) que deterioran también la función endotelial, con aumento de la permeabilidad. Capturan igualmente LDL y las lipoproteínas similares como la lipoproteína a (Lpa), favorecen la peroxidación y una mayor formación de células espumosas. Las Apo A y E se glicosilan igualmente, lo que conduce a una disfunción (30).
3. La microalbuminuria, una de las manifestaciones procesos del aumento de permeabilidad vascular, constituye un importante parámetro de predicción de la mortalidad cardiovascular tanto en los diabéticos insulino dependientes como no dependientes. Está igualmente asociada con anormalidades lipídicas, hipertensión y deterioro

hemostático. Puede reflejar lesiones vasculares más amplias debidas a un defecto en la regulación genética del metabolismo del tejido conectivo en la pared vascular (31,32).

4. La hiperglicemia está asociada con anormalidades hemostáticas que incluyen una mayor adhesividad y agregación de las plaquetas, un aumento de los niveles de fibrinógeno y de factores V, VII y VIII y el deterioro del sistema fibrinolítico. Todo esto conduce a un estado de hipercoagulabilidad (28).
5. La hiperinsulinemia, consecuencia de la resistencia de la insulina observada en los diabéticos no insulino dependientes y en los pacientes con tolerancia glucosada anormal, representa igualmente un papel muy importante en la aterosclerosis. *In vitro* la insulina puede estimular la migración de células musculares lisas de las arterias y su proliferación. *In vivo*, experimentos en animales han demostrado un papel aterogénico de la insulina (33).

La resistencia a la insulina parece ser el factor común subyacente entre los estados aterogénicos tales como la diabetes no insulino dependiente, la hipertensión y la dislipidemia y puede, de hecho, constituir el factor etiológico de todos ellos.

Los mecanismos involucrados están fuera del objetivo de la presente revisión. Esta asociación se denomina actualmente síndrome X, propuesto por Reaven y otros (25). En el Estudio Prospectivo de París y otros, la hiperinsulinemia ha demostrado constituir un factor pronóstico independiente de cardiopatía coronaria. La resistencia a la insulina se asocia igualmente con un factor pronóstico independiente de cardiopatía coronaria. La resistencia a la insulina se asocia con un aumento de la concentración plasmática del inhibidor del activador del plasminógeno, que parece ser un factor independiente de riesgo de cardiopatía coronaria en el hombre (34,35).

En resumen, en la diabetes mellitus se producen cambios que pueden llevar a un estado de trombofilia. La hiperglicemia podría participar en la patogenia de la trombofilia. Muchas de las anomalías descritas son moduladas por el nivel de glucosa y hoy en día se admite que el cambio del metabolismo de la glucosa es mucho más importante de lo que anteriormente se creía. El estudio Framingham ha puesto de manifiesto que, en mujeres no diabéticas, con problemas cardiovasculares precoces, los niveles

de hemoglobina glicosilada estaban por encima del valor promedio (36).

Recientemente, dos estudios llevados a cabo en poblaciones diabéticas han demostrado que el grado de mal control glucémico podría explicar la mayor incidencia de afecciones cardiovasculares en los grupos estudiados (37,38).

El aumento del fibrinógeno y el estrés oxidativo son considerados en la actualidad factores de riesgo cardiovascular en la diabetes (39) y esto se encuentra estrechamente relacionado a su mal control del metabolismo de los carbohidratos.

Corrochano de Mago y col. (40) estudiaron 196 pacientes embarazadas no diabéticas en diferentes trimestres de la gestación, las cuales acudieron a las consultas prenatales del Hospital Central y de la Unidad Sanitaria de Valencia (Venezuela) y encontraron que los valores promedios de Hb A1C en los casos estudiados oscilaron entre 4,28% y 5% del total de Hb. Asimismo, para la glicemia los valores obtenidos oscilaron entre 78,9 mg/dl y 80,9 mg/d. La Hb A1C mostró, en la embarazada no diabética, una curva bifásica con un primer pico entre las semanas 13 y 16 (5%) y un segundo pico entre las 37 y 40 semanas (4,68%). El valor menor se obtuvo alrededor de las semanas 21 y 24 (4,28%). La glicemia mostró, al igual que el caso anterior, una curva bifásica con un primer ascenso entre las semanas 13 y 16 (80,2 mg/dl) y un segundo ascenso alrededor de las 25 y 28 semanas (81,2 mg/dl). Su valor más bajo se apreció entre las semanas 17 y 20 (78,9 mg/dl). En las primigestas, el comportamiento de la Hb A1C y la glicemia fue concordante en la primera parte de la curva, pero, a partir de la semana 24 se perdió esta correlación.

Gunzler y col. (41) estudiaron el efecto que tiene el control glucémico en la velocidad de crecimiento de niños con diabetes mellitus insulino dependientes (DMID), 45 hembras y 34 varones (79 en total), con una edad promedio de $8,4 \pm 3$ años. Fueron seguidos durante cinco años desde el momento del inicio de su enfermedad. El control glucémico fue realizado mediante la determinación de la hemoglobina glicosilada. Los niños fueron divididos en dos grupos: 1. Grupo A, aquellos que presentaron buen control metabólico, con una hemoglobina glicosilada menor de 9% (30 niños). 2. glicosilada mayor de 9%. La velocidad de crecimiento fue significativamente menor durante los cinco años de seguimiento, en el grupo B comparado con el grupo A ($4,8 \pm 1,6$ vs $6,7 \pm 2,2$ cm/

años después del primer año y $5,0 \pm 2,0$ vs $6,5 \pm 1,8$ cm/años al final del quinto año, en los grupos B y A, respectivamente). Las cifras de colesterol y triglicéridos fueron significativamente mayores en el grupo B comparados con los del grupo A. Los episodios de cetoacidosis diabética fueron más frecuentes en los niños del grupo B, mientras que los del grupo A presentaron un mayor número de episodios hipoglicémicos. Los autores concluyen que un mal control metabólico, reflejado por niveles elevados de hemoglobina glicosilada, afecta la velocidad de crecimiento en los niños con DMID durante los primeros cinco años de la enfermedad.

Para el uso rutinario clínico, la realización de la prueba cada 3 ó 4 meses es generalmente suficiente. En ciertas situaciones, tales como el embarazo en la mujer diabética, o después de un cambio de terapia, puede ser muy útil realizar la determinación de hemoglobina glicosilada cada 2 a 4 semanas (21).

Para fines diagnósticos, el test de hemoglobina glicosilada IMx debería ser usado en forma conjunta con otros datos, tales como síntomas, resultados de otros test, impresiones clínicas, etc.

Los resultados de la hemoglobina glicosilada no son útiles para juzgar el control día a día de la glicemia y no debería ser usada para reemplazar la determinación domiciliaria (autotest) de glicemia capilar o urinaria (20).

La utilidad de las mediciones de hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus no ha sido bien establecido.

En nuestra casuística, no hubo diferencias significativas al analizar la distribución por sexo y por grupos de edad.

En relación con los valores de tensión arterial, llama la atención el hecho de que los promedios para la sistólica y diastólica, se distribuyeron dentro de cifras consideradas como normales. Es conocido que la hipertensión es mucho más frecuente en pacientes diabéticos que en población sana, sin embargo, no debe olvidarse que las cifras tensionales en los pacientes diabéticos no insulino dependientes descienden con la edad hasta aproximarse a los 65 años (media de la muestra 59,60 años) (28). Cabe igualmente plantear que la presencia de hipertensión arterial y diabetes constituye una causa de muerte precoz, siendo posible que lleguen a la senectud, únicamente los diabéticos normotensos.

Las causas de ingresos al Hospital Central de Valencia fueron agrupadas por "complicación". Se

observó que 73% de los pacientes estaban formados por infecciones bacterianas y “pie diabético mixto”. Puede explicarse esta mayor frecuencia, en relación con los otros grupos (“accidente cerebro vascular”, infarto del miocardio” y “coma hiperosmolar”), por el hecho de los múltiples reingresos observados especialmente en “pie diabético mixto”. La alta frecuencia presentada por infecciones, alerta sobre las escasas medidas preventivas y el dudoso cumplimiento de la normas higiénicas, potenciado por la conocida predisposición a infecciones que poseen los pacientes diabéticos (3).

Debido a múltiples factores, los pacientes diabéticos cursan con síndrome anémico. Al emplearse estrictos criterios de exclusión se buscó obtener una muestra homogénea en torno a los valores promedio de hemoglobina. A pesar de esto y para garantizar que los valores de hemoglobina no presentaran variación entre los diferentes grupos de complicación, se realizó un análisis de varianza, la cual mostró una significación de 0,3927. Se concluyó que cualquier variación en el resto de las variables analizadas fue independiente de los valores de la hemoglobina.

Los valores de hemoglobina A1C, considerados como normales, varían entre 4,40% y 6,40% (15). Para evaluar el control metabólico del paciente diabético se siguió el criterio de clasificación sugerido por el Grupo Europeo de Estudio de la Diabetes Mellitus (27) que considera como “control metabólico bueno” una hemoglobina A1C entre 7,81%-8,5% (4 casos) y “control metabólico malo” por encima de 8,50% (33 casos). Cuando se analizan los criterios antes mencionados, no se enumera como parámetro a la hemoglobina glicosilada. Es por ello que se buscó la existencia de correlación entre la Hb A1C y hemoglobina glicosilada, con el resultado de una r de Pearson 0,9874 y una p de 0,0001, lo que confirma que una modificación de una, lleva implícita una variación de la otra.

La presencia de correlación positiva fuerte entre ambos tipos de hemoglobina resulta importante, puesto que pudiéramos sugerir la realización de hemoglobina glicosilada en forma independiente, siempre y cuando fuera posible desde el punto de vista técnico, porque su determinación induciría una disminución en el costo del control metabólico del paciente diabético.

Cuando se analiza la falta de correlación entre los niveles de glicemia con hemoglobina glicosilada y A1C, se recuerda que la hemoglobina glicosilada

puede detectar el control glucémico en forma retrospectiva, mientras que la medición de la glicemia detecta los cambios agudos del nivel de glucosa (1); es por esto que los valores de ambas técnicas no se oponen, si no que más bien se complementan en el diagnóstico del control metabólico del paciente diabético.

Cuando se analizan la edad, el índice de masa corporal y los valores de la tensión arterial se observa ausencia de correlaciones con significación estadística entre los valores de la Hb glicosilada y A1C con la glicemia.

Las hemoglobinas glicosilada y A1C no se correlacionaron en forma significativa con el tiempo de diagnosticada la diabetes, así como tampoco con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de la “enfermedad actual” hasta el momento de hospitalización. Sin embargo, es lógico plantear el hecho de que no debe ser igual el valor de la hemoglobina glicosilada en un paciente con infarto del miocardio, que asiste al hospital el mismo día del inicio de sus síntomas, al valor de la hemoglobina glicosilada de otro paciente, que es ingresado por un coma hiperosmolar. Se podría plantear que el ingresado por coma hiperosmolar tuvo, probablemente, un descontrol metabólico durante un período largo de tiempo.

El planteamiento antes formulado se aclara cuando afirmamos que la hemoglobina glicosilada y la A1C resultaron ser menores en pacientes con “infarto de miocardio” y “accidentes cerebro vasculares”, que en los grupos “pie diabético” “infecciones” y “coma hiperosmolar”. Como era de esperar, asistieron más rápidamente al hospital los pacientes con infarto del miocardio y accidente cerebrovascular (1 día), que los que presentaban otras patologías (promedio de todos los grupos 16,34 días). Se puede afirmar por lo tanto que:

1. El infarto del miocardio y el accidente cerebrovascular fueron probablemente la causa de la descompensación metabólica precoz y elevación de glicemia).
2. Los pacientes con infecciones, coma hiperosmolar y pie diabético mixto presentaban una descompensación metabólica dentro de las 8 semanas previas a su ingreso.

Por otra parte, es fundamental para el análisis, considerar que los pacientes con accidente cerebrovascular e infarto del miocardio, se encontraban en grupos de control metabólico bueno y aceptable al momento de su ingreso, sin embargo los niveles

de glicemia se mostraron muy elevados 284,22 mg/dl y 202 mg/dl respectivamente. De no haber contado con la determinación conjunta de hemoglobina glicosilada pudiéramos haber llegado a la conclusión que, por el nivel de glicemia se trataba en efecto de pacientes en el grupo de control metabólico inaceptable (27) y el uso de insulina hubiera resultado ser controversial.

Los valores de creatinina resultaron levemente por encima por encima de lo normal (media 1,575 mg/dl). Llamo la atención que por ser pacientes diagnosticados con un promedio de evolución de 10,48 años y edad de 59,60 años, se esperaba un valor de creatinina más elevado. Las explicaciones dadas para los valores de tensión arterial, también parecen ser válidas para la creatinina.

En relación con los electrolitos séricos es necesario concluir que se presentó una distribución lógica entre los diferentes grupos de complicaciones. El sodio sérico fue más elevado en el coma hiperosmolar ($p= 0,0105$) y normal en los otros grupos. Con respecto al potasio no hubo variación significativa de su valor promedio entre los diferentes grupos.

En la muestra seleccionada se observa, al analizar las medias de $pH= 7,33$, bicarbonato 19,08 mmol/l y pCO_2 35 mmHg, que existe un trastorno del equilibrio ácido base tipo acidosis metabólica. No se consideró dentro de los objetivos de esta investigación establecer si la causa era cetosis, nefropatía perdedora de bicarbonato o síntesis de ácido láctico (grupo "infección").

No se observó correlación entre gases arteriales, creatinina, sodio y potasio séricos con los valores de glicemia, hemoglobina glicosilada y A1C.

Kilo (22) y Levin (23) afirman, que casi la mitad de las amputaciones no traumáticas en pacientes diabéticos puede ser atribuida a enfermedad vascular periférica. En el presente estudio se observó que de los 40 pacientes al momento del egreso, 9 (22,5%) habían requerido amputación por causa infecciosa e isquémica (no traumática). El valor de la hemoglobina A1C fue comparado entre el grupo que ameritó o no amputación. La t de Student, $F= 1,13$ y $p= 0,128$, permiten afirmar que los valores de la hemoglobina A1C no difieren en forma significativa entre los grupos estudiados (amputados y no amputados) y, de acuerdo a nuestros resultados, no

debe considerarse como factor de riesgo para amputación. Esta falta de asociación entre niveles de hemoglobina A1C y requerimiento de amputación es explicado parcialmente por Ezcurra y Licea (20), quien en un estudio de 65 pacientes tipo II, demuestran en forma prospectiva, la asociación entre el elevado nivel de hemoglobina A1C y la aparición de complicaciones retinianas en los diabéticos del tipo II, lo que refuerza la hipótesis según la cual el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas está relacionado con el grado de control metabólico. Es altamente probable que el control metabólico inadecuado (medido por hemoglobina A1C) de los pacientes estudiados en forma mantenida, lleva a un índice más elevado de amputaciones. Se requieren trabajos de seguimiento para confirmar la anterior presunción.

Al aplicar los criterios del Grupo Europeo de Estudio de la DMNID observamos que ninguno de los 40 pacientes cumplió con los 5 criterios para considerar el control metabólico como bueno. Cuando aplicamos el criterio de hemoglobina A1C podemos notar que un 17,5% de los sujetos resultó con buen control metabólico, contra ninguno si se aplicaba el criterio de glicemia venosa. Resulta aún más interesante cuando analizamos el grupo de control metabólico malo, porque según la glicemia, el 97% de los pacientes fue calificado con este grado de control metabólico, pero algunas de las glicemias eran secundarias a factores de estrés agudos y nada decían del control metabólico previo al ingreso al hospital.

De acuerdo al criterio de la glicemia, de los 40 pacientes estudiados, 39 se encontraban en mal control metabólico (31 verdaderos positivos, 8 falsos positivos, 1 verdadero negativo). La sensibilidad fue de 100%, pero la especificidad fue de 11%.

La hemoglobina glicosilada y A1C demostraron ser valiosas para evaluar el grado de control metabólico previo al ingreso. La hemoglobina glicosilada fue útil para el diagnóstico del control metabólico sostenido durante un tiempo no mayor de 8 semanas. La glicemia demostró su utilidad para el diagnóstico de descompensación aguda, pero no orienta acerca del control previo.

Por otra parte, la hemoglobina glicosilada y A1C no sustituyen la determinación de la glicemia venosa en el control agudo y diario del paciente diabético.

REFERENCIAS

1. Tattersall RB. Monitoring diabetes control. En: Rall LP, editor. World book of diabetes in practice. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1986.p.111-114.
2. Sussman KE, Baba S, Turtle JR, Hoet JJ. Good diabetic control does prevent chronic complications, an idea whose time has come. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;22:1-2.
3. National Diabetes Data Group. Report of expert committee on glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care* 1984;7:602-606.
4. Wywiał M, Silanczyk A, Wywiał R, Jakubowska D, Zmudzinski W, Kokoto S. Measurement of glycosylated hemoglobin as a useful method for controlling type II diabetes mellitus in patients suspected of incomplete compensation. *Pol Arch Med Wewn* 1993;90:35-41.
5. McCance DR, Ritchie CM, Kennedy L. Is HbA1C measurement superfluous in NIDDM? *Diabetes Care* 1988;11: 512-514.
6. Kulberg CE, Arnqvist HJ. Elevated long-term glycated haemoglobin precedes proliferative retinopathy and nephropathy in type-1 (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:961-965.
7. Technical Bulletin for determination of glycosylated hemoglobin and A1C. ABBOTT Laboratory, 1994.
8. Middle FA. Separation of glycosylated hemoglobin using immobilized phenylboronic acid. *Biochem J* 1983;209:771-779.
9. Little RR. Interlaboratory standardization of glycated hemoglobin determinations. *Clin Chem* 1986;28:2088-2094.
10. Goldstein De, Little RR, Wiedmeyer H, England JD, Mc Kenzie EM. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32:64-70.
11. Arévalo G. Hemoglobinas glicosiladas. *Rev Cent Méd* 1979;18:111-115.
12. Rosa M, Rojas I, Di Michele S. Estudio de hemoglobinas glicosiladas en base a microcromatografía en pacientes diabéticos insulino dependientes. *Med Int* 1989;5:159-167.
13. Yatscuff RW. Interference of fetal hemoglobin and labile glycosylated hemoglobin with measurement of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1983;29:543-545.
14. Fitzgibbons JF. Age-related changes of hemoglobin A1 a+b and A1C in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976;58:820-824.
15. Ashby IP, Deacon Ac, Frier BM. Glycosilated haemoglobin. Part I: Measurement and clinical interpretation. *Diabetic Med* 1985;2:83-87.
16. DCT Research Group Baseline. Characteristics of patients randomized during phase II of diabetes control. A complication trial. *Diabetes* 1984;33(Suppl 1):15-30.
17. Steel M, Nolan C, Nankervis A, Kiers L, Kilpatrick C, Lichtenstein M, O'Dea K, Larkins R. Forearm arterial vascular responsiveness in insulin-dependent diabetic. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;21:127-136.
18. Licea M, Lang J. Patogenia de la diabetes mellitus insulino dependiente. Revisión bibliográfica. *Rev Cub Med* 1986;25:47-67.
19. Nathan DM, Singer DE, Codina JE. Retinopathy in older Type II diabetics: association with glucose control. *Diabetes* 1986;35:797-801
20. Ezcurra EJ, Licea M. La hemoglobina glicosilada como índice predictor de la aparición de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos. *Rev Clin Esp* 1990;190:121-124.
21. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. *JAMA* 1990; 263:2893-2998.
22. Kilo C. Diabetes and peripheral arterial disease. *Geriatr Med Today* 1988;7:63-71.
23. Levin ME. Diabetic foot ulcers, pathogenesis and management. *J Et Nurs* 1993;20:191-198.
24. Kuller LH, Dorman JS, Wolf PA. Cerebrovascular disease and diabetes. *Diabetes in America*. Filadelfia: NH Publ; 1985:XVI-XV18.
25. Reaven P, Barret E, Browner D. Abnormal glucose tolerance and hypertension. *Diabetes Care* 1990;13:119-125.
26. McKeigue PM, Miller GJ, Marmot MC. Coronary heart disease in South Asians overseas: A review. *J Clin Epidemiol* 1989;20:807-809.
27. Assmann G, Schulte H. Diabetes mellitus and hyperlipidemia: results from the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. En: Brownle M, Sherwood LM, editores. *Diabetes mellitus and its complications*. Filadelfia: Hanley y Bellus Inc.; 1990.p.253-268.
28. Ginsbert HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states: relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991;14:839-855.
29. Porta M. The effects of high glucose on endothelial cell function. En: Rifkin H, Colwell JA, Taylor SI, editores. *Diabetes* 1991. Amsterdam: Elsevier Sci Pub; 1991.p.683-688.

30. Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of macromolecules. En: Broenle M, Sherwood LM, editores. Diabetes mellitus and its complications. Filadelfia: Hanley and Belfus Inc.; 1990.p.1-12.
31. Niskanen L, Vusitupa M. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type II (NID) diabetic pacientes. Diabetologia 1990;33:237-243.
32. Pyorala K. Macrovascular complications of diabetes. En: Rifkin H, Colwell JA, Taylor SI, editores. Diabetes 1991, Amsterdam: Elsevier Sci Publ; 1991.p.561-566.
33. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-yr perspective. Diabetes Care 1990;13:631-654.
34. Blak HR. The coronary artery disease paradox: the role of hiperinsulinemia and insulinresistence and implications for therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1990;15:265-385.
35. Stern MP, Haffner SM. Dyslipidemia in type II diabetes. Implications of therapeutic intervention. Diabetes Care 1991;14:1144-1159.
36. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of Hb A1C with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992;41:202-228.
37. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjets. Diabetes 1994;43:960-967.
38. Uusitupa MI, Miskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin- dependent) diabetes and non-diabetic subjets. Diabetologia 1993;36:1175-1184.
39. Ceriello A, Taboga C, Giacomello R, Falletti E, De Stacio G, Motz E, Lizzio E, Lizzio S, Gonano F, Bartoli E. Fibrinogen plasma levels as a marker of trombin activation in diabetes. Diabetes 1994;43:430-432.
40. Corrochano de Mago A, Sukerman Voldman E, Laurentin I de, De Pool IM, Motta J, Molino I. Estudio piloto para determinar los valores de hemoglobina glicosilada en embarazadas no diabéticas. Rev Obstet Ginecol Venez 1985;45:85-88.
41. Gunzcler P, Lanes R, Esaa S, Paoli M. El control glicémico en la velocidad de crecimiento y en diversos aspectos metabólicos en niños con diabetes mellitus insulino dependientes tratados en forma convencional. Arch Venez Pueric Pediatr 1995;58:142-147.

“Cáncer de mama entre las técnicas radiólogas”

“Los factores reconocidos de riesgo de cáncer de mama (esto es, reproductivos, menstruales e historia familiar), pueden explicar más del 50% de los cánceres de mama reportados entre las técnicas radiólogas. La contribución de las exposiciones de largo plazo a bajos niveles de radiación ionizante al riesgo de cáncer de mama fue, en comparación, pequeña y no detectable en nuestro estudio de más de 105 000 mujeres. Aun cuando los riesgos de la irradiación no fueron estadísticamente significantes, mayores seguimientos podrían evaluar las sugeridas

diferencias entre los cánceres del seno entre las pre y las posmenopáusicas, así como incorporar medidas biológicas de exposición para mejorar los estimados de las dosis. Además, la evaluación de las mutaciones en el gen de la ataxia telangectasia entre las tecnólogas con cáncer del seno, podría arrojar la luz sobre el posible papel que la genética puede jugar en el cáncer del seno inducido por la radiación” (Boice JD, Mandel JS, Doody MM. JAMA 1995;274:394-401).