

Progresión del deterioro metabólico en familiares de primer y segundo grados de diabéticos tipo 2

Progression of metabolic deterioration in first and second degree relatives of type-2 diabetic patients

Dra. Maylin Alonso Martínez,¹ Dra. Loida Torres Pérez,¹ Dr. Cs. José Emilio Fernández-Britto Rodríguez,¹ Dra. Odalys González Sotolongo,¹ Dr. C. Ángel Arpa Gámez¹¹

¹ Centro de Investigaciones y Referencia en Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). La Habana, Cuba.

¹¹ Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el comienzo de la diabetes mellitus tipo 2 precede en varios años el diagnóstico clínico, y está relacionado con algunos factores de riesgo aterogénicos y con la historia familiar de la enfermedad.

Objetivo: identificar la presencia y evolución de dichos factores y las alteraciones del metabolismo glucídico en familiares de pacientes diabéticos.

Métodos: estudio de cohorte en 113 sujetos, familiares de primer y de segundo grado de pacientes que padecen diabetes tipo 2 y que no presentaban alteraciones conocidas del metabolismo glucídico. Se midió semestralmente la tensión arterial, índice de masa corporal, lipidograma, glucemias (ayunas y posprandial), insulinemia e insulinorresistencia.

Resultados: se encontraron valores medios elevados de índice de masa corporal, tensión arterial y lípidos, los cuales se incrementaron de forma evolutiva. Se diagnosticaron 90 nuevos pacientes con alteraciones de este metabolismo y se observó un deterioro progresivo del metabolismo glucídico, la insulinorresistencia y la insulinosecreción.

Conclusiones: los familiares de primer y de segundo grado de pacientes diabéticos tipo 2 tienen una alta prevalencia de factores de riesgo aterogénicos, y evolucionan hacia el deterioro progresivo de estos y de la homeostasis glucídica.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad, prueba de tolerancia a la glucosa.

ABSTRACT

Introduction: the onset of type-2 diabetes mellitus proceeds several years from the clinical diagnosis and it is associated with atherogenic risk factors and family history of this disease.

Objective: To identify the presence and evolution of such factors, and carbohydrate metabolism disorders in relatives of diabetic patients.

Methods: A cohort study in 113 subjects, first-and second-degree relatives of patients who have type-2 diabetes and who had no known disorders of glucose metabolism. Twice a year, blood pressure, body mass index, lipid profile, blood glucose (fasting and postprandial), insulin and insulin resistance were measured.

Results: High mean values were found for body mass index, blood pressure and lipids, which increased in an evolutionary form. 90 new patients were diagnosed with disorders of this metabolism and a progressive deterioration of glucose metabolism; insulin resistance and insulin secretion were showed.

Conclusions: the first-and second-degree relatives of patients with type-2 diabetes have a high prevalence of atherogenic risk factors, and they evolve into progressive deterioration of these factors and glucose homeostasis.

Key words: type-2 diabetes mellitus, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, obesity, glucose tolerance test.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial, con gran dependencia genética y susceptible de agravarse según el estilo de vida y la influencia del medioambiente.¹ Los llamados factores de riesgo aterogénico (FRA) actúan en el incremento de su progresión y gravedad, dentro de las cuales se citan clásicamente las dislipidemias, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) y la obesidad.¹

La prevalencia de DM₂ muestra un incremento proporcional al envejecimiento de la población y al mayor tiempo de exposición a los FRA antes mencionados. Constituye del 90 al 95 % de los casos diagnosticados como diabetes.² Si bien el factor genético responsable no está muy definido, es reconocida esta fuerte predisposición.³ En el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la insulinoresistencia,⁴ estado que precede la presentación clínica de la DM₂ y que suele acompañarse de otros FRA, como la dislipidemia y la HTA.

El reconocimiento temprano de este tipo de diabetes es fundamental para prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares que caracterizan esta enfermedad.⁵ Es posible que familiares de pacientes con DM₂, ya padezcan la enfermedad en una etapa subclínica y/o posean FRA, por lo que es importante el pesquisaje activo de estas personas aparentemente sanas -predispuestas desde el punto de vista genético a padecer este tipo de diabetes- para realizar las acciones de salud correspondientes. Esto constituyó el propósito de este trabajo.

MÉTODOS

Se conformó una cohorte de 113 sujetos con edades entre 30 y 60 años, familiares de primer y segundo grado de pacientes con diagnóstico de DM₂, y que no presentasen alteraciones conocidas del metabolismo glucídico. Estos 113 familiares estaban distribuidos en 61 núcleos familiares donde residían 76 pacientes con DM₂.

Cada 6 meses se midieron las variables tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), índice de masa corporal (IMC), prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), insulinemia, IR [calculada según la razón insulínica de Mathews (HOMA)]⁶ y considerada como tal cuando el índice es superior a 3,2 y lipidograma que constó de colesterol total (CT), triglicéridos (Tg); HDL-colesterol (HDL-c) y LDL-colesterol (LDL-c). Las personas se siguieron durante 30 meses y a aquellos en los que se detectaron alteraciones clínicas o humorales, se remitieron a sus médicos de familia.

Todos los sujetos expresaron su consentimiento para participar en la investigación.

Las variables cualitativas se describieron en frecuencias absoluta y relativa; para la búsqueda de su asociación, se utilizó el estadígrafo Ji cuadrado, con nivel de significación del 95 %. Las variables cuantitativas se representan en media y desviación estándar. Para la comparación de medias, se utilizó la prueba t de Student. Se aceptó un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

En la población estudiada había 59 (52,3 %) hombres y 54 (47,7 %) mujeres.

En ambos sexos predominaron las edades entre 40 y 49 años, con 61 sujetos (54 %), seguidos del grupo de edades de 50 a 60 años con 30 familiares (26,6 %) y el grupo de 30 a 39 años, con 22 (19,4 %).

El vínculo familiar más frecuente fue el de los hijos de pacientes con diagnóstico de DM₂, que sumaron 54 (47,8 %), les siguieron los nietos que alcanzaron la cifra de 35 (31 %) y a continuación los hermanos con 18 casos (16 %). Con vínculo materno y paterno solo se presentaron 3 familiares.

Al inicio de la investigación, la población estudiada presentó una media para la TAS de 125 mmHg (DE: 14,2) y para la TAD de 83 mmHg (DE: 14,1). A los 30 meses de observación, se terminó con medias de 130 mmHg (DE: 12,32) para la TAS y de 87 mmHg (DE: 9,65) para la TAD. Solo esta última mostró significación estadística ($p = 0,04$).

Al inicio, el IMC presentó una media general de 26,4 (DE: 5,3), valores equivalentes a sobrepeso y al final de la investigación ascendió a 28,6 (DE: 4,8), aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,07$) (tabla 1).

Tabla 1. Comportamiento de los valores medios de la tensión arterial y del índice de masa corporal, al inicio y final de la investigación

Variables	Inicio		Final	
	Media	DE*	Media	DE*
Tensión arterial sistólica ($p=0,06$)	125	14,94	130	12,32
Tensión arterial diastólica ($p=0,04$)	81	14,19	87	9,65
Índice de masa corporal ($p=0,07$)	26,4	5,30	28,6	4,80

* Desviación estándar.

El estudio inicial de los lípidos reveló valores medios considerados fuera de los límites de la normalidad en todas sus fracciones. El colesterol tuvo una media de 6,5 mmol/L (DE: 1,76); las LDL-c, 4,45 mmol/L (DE: 1,75); la HDL-c, 0,9 mmol/L (DE: 0,39) y los triglicéridos 1,92 mmol/L (DE: 0,9). Evolutivamente hubo un incremento en las concentraciones de todas las fracciones lipídicas, excepto en las de HDL-c que disminuyeron. Las diferencias solo fueron significativas ($p=0,04$) en las LDL-c y los triglicéridos (tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento de los valores medios de las concentraciones de las variables lipídicas en la población, al inicio y final de la investigación

	Colesterol*		LDL-c**		HDL-c*		Triglicéridos**	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Inicio (mmol/L)	6,50	1,76	4,45	1,75	0,91	0,39	1,92	0,93
Final (mmol/L)	6,77	1,20	4,98	1,30	0,72	0,40	2,40	0,60

* $p=0,07$; ** $p=0,04$; DE: desviación estándar.

Los valores medios de las glucemias en ayunas aumentaron en la población de 6,1 mmol/L (DE: 2,6) a 6,8 mmol/L (DE: 0,9); y a las 2 h de la sobrecarga con dextrosa, se incrementaron de 7,5 mmol/L (DE: 4,0) a 8,4 mmol/L (DE: 1,4). Esta última, aunque sin diferencias significativas, mostró un aumento clínicamente relevante (tabla 3).

Tabla 3. Resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa al inicio y al final del estudio

	Ayunas		2 h	
	Media	DE*	Media	DE*
Inicio (mmol/L)	6,1	2,6	7,5	4,0
Final (mmol/L)	6,8	0,9	8,4	1,4

*Desviación estándar.

Al analizar el comportamiento del metabolismo glucídico al inicio del estudio, se observó que el 62,9 % de los sujetos presentaba algún trastorno de este. Incluso, se diagnosticaron 18 familiares como diabéticos (16 %).

Luego de los 30 meses de seguimiento, todos los porcentajes de sujetos con glucemia basal alterada y tolerancia a la glucosa alterada se incrementaron y, además, se añadieron 11 casos a los diagnosticados como diabéticos. -Debe señalarse que la cifra de 29 diabéticos implica los 18 diagnosticados al inicio más 11 nuevos casos diagnosticados en el transcurso de la investigación, ya que una vez realizado el diagnóstico de diabetes, éticamente es inadmisibles repetir la PTG-. Al concluir el estudio, solo el 20,3 % de los familiares no tenía ningún trastorno del metabolismo glucídico (tabla 4).

La media general de la insulinemia en ayunas en la población disminuyó al inicio de 9,8 μ U/mL (DE: 7,1) a 6,5 μ U/mL (DE: 4,83) y al final, para una $p= 0,002$. La frecuencia de sujetos con hiperinsulinemia se comprobó en 62 familiares (54,9 %) al comienzo y se mantuvo sin mucha variación. Finalizó con 66 (58,4 %), es decir, con 4 casos más.

La media general para el índice de HOMA fue de 2,4 (DE: 2,3) al inicio y aumentó a 3,52 (DE: 1,56) al final, con una $p= 0,01$. En tanto la IR se detectó en 60 familiares (53,1 %) al inicio y al alcanzar los 30 meses la cifra aumentó a 68 (60,1 %), aunque sin significación estadística en esta diferencia (tabla 5).

Tabla 4. Distribución de los sujetos según comportamiento del metabolismo glucídico al inicio y al final del estudio

	No AMG	GBA	TGA	DM
Inicio	42 (37,1 %)	21 (18,6 %)	32 (28,3 %)	18 (16 %)
Final	23 (20,3 %)	24 (21,2 %)	37 (32,7 %)	29 (25,8 %)

No AMG: no alteración del metabolismo glucídico; GBA: glucemia basal alterada; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; DM: diabetes mellitus.

Tabla 5. Comportamiento de la insulinemia y la insulinorresistencia a lo largo del estudio

Variables	Estado	Inicio	Final
Insulinemia ($p= 0,002$)	Media	9,8	6,5
	DE*	7,1	4,8
Hiperinsulinemia	No.	62	66
	%	54,9	58,4
HOMA ($p= 0,01$)	Media	2,4	3,52
	DE*	2,3	1,5
Insulinorresistencia	No.	60	68
	%	53,1	60,1

* Desviación estándar.

DISCUSIÓN

En la patogenia de la DM₂ se considera la participación de factores genéticos y ambientales. Un grupo de hechos científicos demuestra que la posibilidad de padecer DM₂ se duplica cuando un individuo tiene un familiar diabético, posibilidad que aumenta adicionalmente cuando existen dos parientes o más.⁷ Se plantea que por cada paciente diabético existe un promedio de 5,3 familiares directos propensos a presentar la enfermedad, quienes transitan en un primer estadio con una tolerancia normal a la glucosa (TNG), pero con IR e hiperinsulinemia de ayuno (proceso por lo general silencioso).⁸ A esto se suma la influencia que ejercen los factores socioambientales y de riesgo aterogénico que la preceden durante años, como la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia.

La HTA es una entidad frecuentemente asociada a la DM₂. Al inicio, se considera la hiperinsulinemia -secundaria a la IR- responsable de esta asociación,⁹ aunque publicaciones más recientes no parecen confirmar tal hipótesis.¹⁰ No obstante, el incremento progresivo observado en este estudio en las cifras de tensión, en especial las diastólicas, aparejado al deterioro también progresivo del metabolismo glucídico, aporta seguridad a favor de una interrelación patogénica entre ambos procesos.

El IMC (equivalente de la acumulación de grasa) también sufrió un incremento evolutivo, aunque no significativo. Se presume que el corto tiempo de observación es la causa de esta no significación. Se ha reconocido en otros estudios que el incremento de peso es la variable independiente que más tiene que ver con la evolución de un sujeto hacia la DM₂,¹¹ aunque algunos lo relacionan mejor con la circunferencia abdominal.¹² El papel del tejido adiposo en los complejos mecanismos fisiopatológicos que llevan a la IR, la dislipidemia, la hipertensión y el riesgo aterogénico, ha cobrado más fuerzas en los últimos años con el concepto de la "adiposopatía".¹³⁻¹⁵

En cuanto al comportamiento del perfil lipídico, su deterioro evolutivo demuestra el trastorno metabólico que viene produciéndose en estos individuos predispuestos desde el punto vista genético. Este fenómeno podría tener una doble explicación: por un lado pudiera ser consecuencia de la IR que presumiblemente padecen estas personas y, por otro, pudiera ser manifestación de los malos hábitos alimentarios responsables de la progresión del trastorno metabólico.

El fenotipo dislipidémico más asociado al trastorno metabólico, que caracteriza la progresión hacia la DM₂, lo constituyen la hipertrigliceridemia, con HDL bajo, y LDL pequeñas y densas, que se observa frecuentemente vinculado al síndrome metabólico.¹⁶

El incremento significativo en los valores medios de triglicéridos al inicio y al final del estudio, y el aumento de las personas con hipertrigliceridemia son manifestación de la importancia de esta fracción lipídica en la IR que lleva a la DM₂. Esto ha sido reiteradamente señalado, e incluso se ha caracterizado la llamada "cintura hipertrigliceridémica" como elemento de riesgo para la DM₂ y la aterosclerosis.^{17,18} En cuanto a las LDL, su alteración es más bien cualitativa que cuantitativa, con predominio de las llamadas "LDL pequeñas y densas", las cuales tienen un gran potencial aterogénico.¹⁹

El incremento en los valores medios de glucemia, tanto en ayunas como tras 2 h de sobrecarga glucídica, es una prueba del deterioro progresivo de la homeostasis hidrocarbonada que sufren estos individuos. De nuevo la no significación de estas diferencias podría deberse al corto periodo de observación.

Estos resultados se explican en diversos estudios publicados y tienen que ver con los cambios progresivos que ocurren en la insulinosécréción, genéticamente condicionados, los cuales no logran mantener la hiperinsulinemia compensadora que permite sostener un control glucémico adecuado.^{20,21} Recién se publicó una revisión del tema.²²

Es interesante observar el número de individuos presumiblemente asintomáticos a quienes se les diagnosticó DM₂ al inicio del estudio mediante PTG. Esta cifra se incrementó de manera progresiva. Ya este fenómeno ha sido estudiado. Algunos registran hasta 3 % de diabéticos no diagnosticados, cifra que se eleva al 26,9 % para la glucemia basal alterada.²³ Se han creado diversos sistemas de criterios para predecir la incidencia de DM₂, pero los resultados son muy diversos.²⁴

De forma paralela al deterioro del control glucémico, se observó una tendencia al empeoramiento de la IR y la insulinosécréción. Estos complejos cambios son el sustrato fisiopatológico fundamental que explican la progresión de los sujetos desde la normalidad hasta la DM₂. *González Suárez*,²⁵ publica un estudio en que evalúa estos acontecimientos. Sigue siendo motivo de controversia el precisar cuál de las dos alteraciones desempeña el papel primario y, además, en cuál predomina el componente genético o ambiental.

También es interesante señalar el carácter progresivo de todas las alteraciones clínicas y metabólicas observadas en esta investigación, sin que la atención primaria de salud haya podido incidir de manera efectiva sobre estas, lo cual permite su evolución inexorable hacia la diabetes clínica y sus consiguientes complicaciones.

Los familiares de primer y segundo grados de pacientes con DM₂ muestran una alta frecuencia de factores de riesgo asociados, como obesidad, dislipidemias e hipertensión arterial, los cuales tienen una tendencia a su progresión, aparejada a la alteración del metabolismo glucídico, la insulinemia y el deterioro de la insulinosécréción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Britto JE. La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 1998;17(2):114-21.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33:S62-9.
3. Smushkin G, Vella A. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:471-7.
4. Arpa GA, González SO. Diferentes formas de valorar el sobrepeso o la obesidad y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Cubana Med Milit.* 2009 [citado 28 Oct 2012];38(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Kela R, Sirinivasan B, Davies M. Glycaemic management of type 2 diabetes. *Medicina.* 2010;38(11):618-25.

6. Mathews D, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma and insulin concentration in man. *Diabetología*. 1985;28:412-49.
7. Marianne AB van der Sande, Gijs EL Walraven. Antecedentes familiares: una oportunidad para intervenir precozmente y mejorar el control de la hipertensión, la obesidad y la diabetes. *Bull WHO*. 2001;79(4):3218.
8. Costa. Intolerancia a la glucosa. Ese frágil umbral hacia la diabetes mellitas. *Standards of medical care in diabetes*. *Care*. 2007;30(Suppl 1):4-41.
9. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Inter Med*. 1992;231:235-40.
10. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28:2073-80.
11. Baenz-Diez JM, Bermúdez-Chillido N, Mundet X, et al. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de cohorte. *Med Clín*. 2010;133:258-62.
12. Brotons C, de la Figuerola M, Franch J, et al. Predicción de la glucemia basal alterada y resistencia a la insulina mediante el uso de medidas antropométricas de adiposidad central: estudio PRED-IR. *Med Clín*. 2008;131:366-70.
13. Bays H, Dujovne CA. Adiposopathy is a more rational treatment target for metabolic disease than obesity alone. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8:144-56.
14. Bays H, Ballantyne C. Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? *Future Lipidol*. 2006;1:389-420.
15. Bays H, Rodbard RW, Schorr AB, et al. Adiposopathy: treating pathogenic adipose tissue to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2007;9:259-71.
16. Hans TS, Lean ME. Metabolic syndrome. *Medicine*. 2010;39:24-31.
17. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al. Hypertriglyceridemic waist: A preventive screening phenotype. *Can J Cardiol*. 2007;23:23B-31B.
18. Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *CMAJ*. 2010;182(13):1427-32.
19. Kwiterovich PO. Clinical relevance of the biochemical metabolic and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90:30-47.
20. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006;355:241-50.
21. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006;55:3536-49.

22. Smushkin G, Velia A. What is type 2 diabetes? *Medicine*. 2010;38(11):597-601.
23. Ioannov GN, Bryson CL, Boyko EJ. Prevalence and trends of insulin resistance impaired fasting glucose and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007;21(6):363-70.
24. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1898-1904.
25. González Suárez RM, Arranz Calzado MC, Perich Amador P. Trastorno de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa en la diabetes inicial. *Rev Cubana Endocrinol*. 2000;11(2):69-77.

Recibido: 14 de mayo de 2012.

Aprobado: 22 de octubre de 2012.

Maylin Alonso Martínez. Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). Policlínico "19 de Abril". Calle Tulipán y Panorama. Nuevo Vedado, Plaza. La Habana, Cuba.