

Tolerancia a la glucosa e insulinemia en hermanos asintomáticos de pacientes diabéticos tipo 2*

Drs. José Enrique López**, Hermaliz Urbaneja***

RESUMEN

La diabetes mellitus se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas que en un plazo variable generan complicaciones que merman la capacidad productiva y calidad de vida del individuo. Desde el punto de vista diagnóstico las características clínico-epidemiológicas así como los antecedentes familiares le permiten al médico estimar el riesgo y solicitar estudios paraclínicos que permitan confirmar la sospecha diagnóstica.

Para esta investigación se tomó como población a los hermanos y hermanas consanguíneos de individuos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 y tomamos como muestra a personas adultas, mayores de 18 años y cuyo hermano o hermana estuvo hospitalizado en el Hospital Central doctor Enrique Tejera desde enero de 2003 hasta enero de 2005, en Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

Se estudiaron 152 personas repartidas en 2 grupos, uno de ellos correspondiente al grupo casos, hermanos consanguíneos de diabéticos tipo 2 (n = 91) y otro grupo de personas mayores de 18 años quienes no tenían síntomas ni antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y que constituirían nuestro grupo control (n = 61).

La selección de los sujetos fue de tipo intencional, pues no utilizamos el muestreo aleatorio o probabilístico. Los investigadores estábamos en conocimiento previo del universo que íbamos a estudiar y determinar así los elementos que podríamos considerar como representativos del fenómeno que queríamos estudiar. En la presente investigación se empleó un diseño de tipo transversal, analítico y de comparación, no experimental, de campo.

En este estudio los hermanos de diabéticos tipo 2 sin síntomas atribuibles a diabetes mellitus presentaron alteración del metabolismo de los hidratos de carbono al realizar pruebas de rutina como la glicemia en ayunas, encontrando glicemia alterada en ayunas en un 21 % de las personas del grupo casos y criterios de diabetes en 9 %, la carga oral de 75 mg de glucosa (PTOG), diagnosticó 17 personas del grupo casos con intolerancia a la glucosa similar a la glicemia en ayunas, sin embargo, se evidenció un aumento importante en el número de individuos con criterios de diabetes a 42 % con glicemia ≥ 200 mg/dL; quiere decir que la prueba de tolerancia oral de glucosa diagnosticó 36 individuos sin criterios de diabetes sólo con la glicemia en ayunas, fenómeno no evidenciable en el grupo control encontrando diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,001$).

Los niveles de insulina plasmática en ayunas reportaron 6 personas con hiperinsulinemia, al igual que con la glicemia los resultados poscarga oral de glucosa mostraron un incremento en el número de individuos con hiperinsulinismo representados por 32 % del grupo casos; mientras que en el grupo control no se reportaron pacientes con insulina superior a 60 μ UI/mL ($P < 0,0001$).

La hemoglobina glucosilada en su fracción A1C, utilizada para evaluar control metabólico en pacientes ya diagnosticados, mostró valores por encima de los considerados normales para el laboratorio en un 17 % para los casos y 10 % para los controles. La diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0,001$) y permite inferir la evolución de trastornos metabólicos previos sin presentar síntomas que sugirieran la presencia de la enfermedad.

El cálculo del índice de masa corporal se corresponde con lo descrito en la literatura, encontrando una relación estadísticamente significativa entre los hermanos de diabéticos y la presencia de obesidad. Del grupo casos 26 individuos (30 %) presentaron índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 de superficie corporal ($P < 0,001$).

*Trabajo presentado en la Academia Nacional de Medicina 09-03-2006

** Individuo de Número Sillón XVII

***Médico Internista

TOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINEMIA

La obesidad es un importante factor de riesgo en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Los datos obtenidos fueron sometidos a procedimientos estadísticos para buscar su significancia: 1. "t" de Student; 2. Chi cuadrado (χ^2); 3. Prueba de Kolmogorov-Smirnoff- Se utilizó debido a que los niveles de glicemia en ayunas, son los únicos que presentan coeficientes de variación hasta el 10 % y con esta prueba su distribución resultó aproximadamente normal, por tanto las medias aritméticas se pudieron contrastar con la prueba de curva normal, alcanzando significancia estadística al nivel de 0,001; 4. Prueba de Wilcoxon. El resto de los valores no se distribuyen normalmente y sus coeficientes de variación son mayores del 20 %. Por estas razones los contrastes entre los valores centrales (rangos medios), se realizaron con esta prueba para muestras independientes. Todas las diferencias resultaron estadísticamente significativas.

Palabras clave: Detección de diabetes en hermanos asintomáticos de diabéticos tipo 2.

SUMMARY

In diabetes mellitus the metabolism of glucids, lipids and proteins is affected. As the time elapsed the quality of life and labor productivity diminished. The symptoms, the clinic- epidemiological characters of the illness and, the family history help the physician confirm the diagnosis.

We studied asymptomatic consanguine group of brothers and sisters of patients with the diagnosis of diabetes mellitus type 2 and a control group of adults, age above 18 years old, asymptomatic who were hospitalized in the University Hospital Dr. Enrique Tejera in Valencia, Carabobo state, between January 2003 to January 2005.

There were 152 patients in two groups: the first consanguine brothers of diabetic type 2 patients (n = 91) and the second asymptomatic, with no family history of diabetes mellitus type 2 who were the control group (n = 61).

The selection of subjects was intentional with no probabilistic or aleatory sampling. The research team knew the universe object of the study. It was a transversal, analytic and comparative, non experimental field study.

The asymptomatic group of brothers and sisters of patients with diabetes type 2 had alteration of the glucidic metabolism in routine laboratory examinations as fasting glicemia, who was altered 21 %, which fulfill the criteria of diabetes 9 %: With oral feeding with 75 g of glucose (glucose tolerance test) 17 patients had intolerance to glucose similar to the fasting glicemia. But elevation to 42 % was observed fulfilling the criteria for the diagnosis of diabetes. In other words the glucose tolerance test (GTT) made the diagnosis of 36 individuals who had not these criteria with the fasten glicemia. It was statistically significant (P < 0.001).

The fasting plasmatic insulin levels reported six patients with hyperinsulinemia, same as the glucose tolerance test showed increase of 32 % of the patients with hyperinsulinism. In the control group no patient had insulin above 60 μ U/mL glucose tolerance test (P < 0.0001).

The glycoside hemoglobin fraction A_{1C} showed values 17 % above that considered normal and 10 % for the control group. The difference was statistically significant (P < 0.001) a fact that permits to infer that there are asymptomatic metabolic changes.

The study of corporal mass index showed as stated in the literature, that there is a significative relation of diabetic brothers and obesity as twenty six individuals had a corporal mass index above 30 kg/m² (P < 0.001).

The data obtained were submitted to statistical analysis: 1. -Student "t". 2.- Square chi (χ^2) 3.- Kolmogorov-Smirnoff test. It was used because the fasting glicemic test has variations up to 10 % and with the test the distribution was near normal. That gave statistical significance of P < 0.001. 4. Wilcoxon test. The rest of the values. were not normally distributed and the coefficients of variation are above 20 %. For these fact the contrast between the central values (medium rank), were done with these test for independent samples. All the differences were statistically significative.

Key words: Diabetes detection in asintomatic brothers of type 2 diabetic patients.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se ha convertido en un problema de salud pública mundial. Es una de las enfermedades más frecuentes y costosas, requiriendo en su evolución la utilización de múltiples servicios y especialidades. Representa el 25 % de las enfermedades más costosas y prolongadas de las hospitalizaciones de Estados Unidos de Norte América (1). En ese país la diabetes mellitus afecta, aproximadamente a 18 millones de personas, que corresponden casi al 6 % del total de la población y cada año se diagnostican 800 000 nuevos casos (2). La diabetes mellitus puede ser más endémica que lo indicado por esas cifras, pues no se manifiestan síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad y se considera que existe un individuo enfermo no diagnosticado por cada uno diagnosticado (3). Del total de la población diabética, 85 % a 90 % tienen diabetes tipo 2 mientras que 10 % a 15 % tienen diabetes tipo 1 (4).

La diabetes mellitus y la hipertensión arterial coexisten en aproximadamente 30 % de los diabéticos tipo 1 y del 20 % al 60 % de los diabéticos tipo 2

(5,6). En la diabetes tipo 1, la hipertensión arterial se suele manifestar junto con nefropatía, en tanto, que en los diabéticos tipo 2 puede estar presente cuando se realiza el diagnóstico o incluso antes de la hiperglicemia como parte del síndrome metabólico. La hipertensión arterial es dos veces más frecuente en diabetes tipo 2 que en las personas no diabéticas. En la diabetes tipo 1 las complicaciones microvasculares son la causa más importante de morbilidad y mortalidad, en cambio, en la diabetes tipo 2 la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares son responsables del 70 % de la morbilidad y mortalidad (7).

La nefropatía y la retinopatía diabéticas son las complicaciones más severas de la diabetes mellitus. La nefropatía diabética es un síndrome clínico caracterizado por proteinuria persistente, hipertensión arterial, disminución progresiva de la función renal y un riesgo importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se manifiesta en un 20 % al 49 % de los diabéticos tipo 1 y en menos de 20 % de los diabéticos tipo 2 (8). La retinopatía es una grave complicación microvascular y es la causa más frecuente de ceguera en adultos menores de 65 años. En Estados Unidos de Norte América alrededor de 50 000 nuevos casos de ceguera ocurren al año, de los cuales 50 % se deben a retinopatía diabética (9).

Las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de trastornos que se manifiestan con una amplia gama de anormalidades. Se encuentran entre las complicaciones más frecuentes durante la evolución de la diabetes y son una fuente significativa de morbilidad y mortalidad (10). Se desconoce la prevalencia verdadera de la neuropatía diabética y las publicaciones varían desde 10 % hasta 90 % en los pacientes diabéticos según los métodos y criterios utilizados para su diagnóstico. La principal morbilidad vinculada con la neuropatía somática es la ulceración del pie, que es precursora de gangrena y pérdida de la extremidad. La neuropatía incrementa el riesgo de amputación 1,7 veces; es 12 veces mayor cuando hay deformidad como consecuencia de la neuropatía y 36 veces cuando hay antecedente de ulceración (11).

Estudios realizados por J Stamier en 1979 (12) concluyen en la importancia de la hiperglicemia asintomática con relación al riesgo de morbilidad cardiovascular, 31 % de las personas que son hiperglicémicas según la concentración de glucosa 2 horas después de la sobrecarga glucosada,

tienen glicemia normales en ayunas y tienen riesgo aumentado de muerte prematura (Tasa de riesgo 1,8 en hombres y 2,6 en mujeres).

Por las razones anteriormente citadas se justifican todos los trabajos de investigación que nos permitan un diagnóstico precoz de tan grave enfermedad para así disminuir el riesgo de las complicaciones de la diabetes mellitus.

Objetivos de la investigación

I.- Objetivo general

Determinar la tolerancia a la glucosa e insulinemia, en hermanos asintomáticos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, evaluados en los Servicios de Medicina Interna del Hospital Central de Valencia doctor Enrique Tejera, como criterio diagnóstico para diabetes mellitus, comparando sus resultados con un grupo control.

II.- Objetivos específicos

1. Determinar las cifras de glicemia en ayunas de hermanos asintomáticos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el grupo control.
2. Determinar las cifras de glicemia 2 horas después de ingerir 75 g de la solución de glucosa en hermanos asintomáticos de pacientes diabéticos tipo 2 y en el grupo control.
3. Determinar las cifras de insulinemia en ayunas en hermanos asintomáticos de pacientes diabéticos tipo 2 y en el grupo control.
4. Determinar las cifras de insulinemia 2 horas después de la ingestión oral de 75 g de glucosa en agua, en hermanos asintomáticos de pacientes de diabetes mellitus tipo 2 y en el grupo control.
5. Determinar los valores de hemoglobina glucosilada A1C en hermanos asintomáticos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el grupo control.
6. Determinar el índice de masa corporal como criterio antropométrico ligado al funcionalismo de la insulina en hermanos asintomáticos de pacientes diabéticos tipo 2 y en el grupo control.
7. Comparar los resultados obtenidos entre los hermanos asintomáticos de diabéticos tipo 2 y en el grupo control.

Marco metodológico**Población y muestra**

Para esta investigación se tomó como población a los hermanos y hermanas consanguíneos de individuos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 y tomamos como muestra a personas adultas, mayores de 18 años y cuyo hermano o hermana se encuentre hospitalizado en el Hospital Central doctor Enrique Tejera desde enero de 2003 hasta enero de 2005, en Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

Se estudiaron 152 personas repartidas en 2 grupos, uno de ellos correspondiente al grupo casos, hermanos consanguíneos de diabéticos tipo 2 (n = 91) y otro grupo de personas mayores de 18 años quienes no tenían síntomas ni antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y que constituirían nuestro grupo control (n = 61)

La selección de los sujetos fue de tipo intencional, pues no utilizamos el muestreo aleatorio o probabilístico. Los investigadores estábamos en conocimiento previo del universo que íbamos a estudiar y determinar así los elementos que podríamos considerar como representativos del fenómeno que queríamos estudiar.

Criterios de inclusión

1. Personas aparentemente sanas, mayores de 18 años, con antecedente familiar de uno o más hermanos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
2. Personas aparentemente sanas, sin síntomas ni antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2

Criterios de exclusión

1. Síndrome anémico de cualquier etiología.
2. Pérdida aguda de sangre, mayor de 500 mL en los últimos tres meses.
3. Haber recibido transfusión de sangre total o concentrado globular en los tres meses previo a la toma de la muestra.
4. Anemia hemolítica de cualquier tipo.
5. Ictericia con hiperbilirrubinemia no conjugada mayor de 3 mg/dL.
6. Personas afectas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial crónica.

7. Presencia de patología diferente a la diabetes mellitus y con complicaciones de esa enfermedad.

Diseño de la investigación

En la presente investigación se empleó un diseño de tipo transversal, analítico y de comparación, no experimental, de campo.

El diseño fue transversal, tomando en cuenta que la recolección de datos y medición de las variables de los diferentes grupos de observación se ejecuta en un tiempo único.

Analítico y de comparación porque analizamos 2 grupos: el grupo casos y el grupo control para permitirnos la comparación de sus medias y obtener así la significancia estadística.

No experimental. Por que se pretende abarcar el tema tal cual como se presenta, sin que los investigadores manipulen o controlen una o más variables independientes y, por tanto, no teníamos que observar la variable dependiente en busca de la alteración concomitante a la manipulación de la variable independiente.

De campo. Porque se recurrió a la fuente primaria, que en nuestra investigación fue un grupo de individuos donde podría ocurrir el fenómeno o encontrarse la característica en que estamos interesados.

Sistemas de variables**Variable independiente**

Antecedente familiar, tener hermano o hermana con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Variables dependientes: 1. Glicemia en ayunas, expresada en mg/dL. 2. Glicemia pos ingestión de 75 g de glucosa, expresada en mg/dL. 3. Insulina en ayunas, expresada en μ UI/mL. 4. Insulina pos ingestión de 75 g de glucosa expresada en μ UI/mL. Hemoglobina glucosilada A1C, expresada en porcentaje.

Variables intervinientes: edad, en años; género e índice de masa corporal, expresado en kg/m^2 de superficie corporal.

Métodos y técnica de recolección de datos

A cada persona, después del consentimiento informado, se le realizó una entrevista en la que se recopilaban datos como ficha patronímica, antecedentes familiares de diabetes mellitus, como era la existencia de un hermano con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, presencia o no de síntomas sugestivos de diabetes mellitus y medidas antropométricas para el diagnóstico de obesidad, índice de masa corporal (peso/talla²) y medida de la cintura abdominal con cinta métrica metálica en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca y toma de la presión arterial con aparato de mercurio.

Posteriormente se procedió a extraer 6 cm³ de sangre, divididos en 3 cm³ para determinar glicemia e insulina en ayunas de 10 horas como mínimo y 3 cm³ para la determinación de hemoglobina glucosilada A1C. Inmediatamente después se suministró al paciente la carga glucosada de 75 g por vía oral y al cabo de 120 minutos se tomó una nueva muestra de sangre venosa de 3cm³ para determinación de glicemia e insulina posprandial.

Determinación de glucosa sanguínea

Se utilizó el método de GOD-PAP de P. Trinder (13) el cual consiste en oxidar la glucosa con el oxígeno del aire y en presencia de gluconolactona producir peróxido de hidrógeno, que en presencia de una peroxidasa se produce benzoquinona-monoimino – fenazona, de color rojo, cuya intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de glucosa. La medida se obtiene fotocolorimétricamente. Valores normales 70 a 105 mg/dL.

Límite de detección 2 mg/dc o 0,11 mmol/L

Límite de detección equivale a la concentración mínima medible de glucosa que puede distinguirse del cero. Se calcula a partir de 3 desviaciones típicas en 21 mediciones del estándar más bajo.

Intervalo de medición: 2 mg/dL a 450 mg/dL o 0,11 a 25 mmol/L

Limitaciones del análisis (interferencias)

1. Ictericia por bilirrubina conjugada no interfiere hasta 22 mg/dL y la no conjugada no interfiere

hasta 20 mg/dL

2. La hemólisis no interfiere significativamente con los resultados
3. Las cifras de triglicéridos no interfieren hasta 300 mg/dL

Determinación de insulina (14,15)

La insulina fue determinada mediante la técnica “Inmulite insulin” que se utilizó para la medición cuantitativa de insulina en suero o plasma heparinizado.

Reactivos: 1. Unidades de reactivos de insulina que contiene anticuerpos monoclonales murinos anti-insulina, estable entre 2° y 8° C, hasta la fecha de caducidad. 2. Vial de reactivo de insulina: 6,5 mL de fosfatasa alcalina de intestino de ternera conjugado con anticuerpos policlonales de gallina anti insulina, estable entre 2° y 8° C. 3. Ajustadores de insulina: 2 viales de concentración de insulina bajo y alto de insulina liofilizada en una matriz sérica, no humana.

Limitaciones de la prueba: 1. En los pacientes tratados con formas de insulina no humanas, interfieren con la prueba, es posible que tengan anticuerpos anti-insulina. 2. Los pacientes con obesidad mórbida pueden tener cierto grado de hiperinsulinemia en ayunas, formando parte del síndrome metabólico. 3. La sangre debe extraerse con heparina y no con EDTA (etileno-diamina-tetraacetato). 4. Cuando existen anticuerpos heterófilos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*.

Valores esperados: un estudio realizado en 52 voluntarios, aparentemente sanos, mostró una mediana de 11, 9 µUI/mL con un intervalo de confianza de 95 % de 6 a 27 µUI/mL.

Determinación de la hemoglobina glucosilada (16)

Se determinó la hemoglobina glucosilada A1 C mediante método cromatográfico el cual utiliza una cromatografía sobre resinas de intercambio catiónico de baja presión, en conjunción con un gradiente de elusión para separar los subtipos de hemoglobina humana y sus variantes de un hemolizado de sangre

TOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINEMIA

total. Las fracciones separadas de hemoglobina son monitorizadas por medio de absorción de luz a 415 nm. El cromatograma es registrado y guardado en un computador. El software del programa realiza el análisis del cromatograma, genera e imprime los resultados.

Valores normales con esta técnica, basado en 130 determinaciones: promedio 5 %; desviación estándar = 0,5 %; variación = 3,8 % a 7,3 %; límites de confianza de 95 % = 4,0 % a 6,3 %.

Los datos obtenidos fueron sometidos a procedimientos estadísticos para buscar su significancia: con "t" de Student, Chi cuadrado (χ^2) y prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Se utilizó debido a que los niveles de glicemia en ayunas, son los únicos que presentan coeficientes de variación hasta el 10 % y con esta prueba su distribución resultó aproximadamente normal, por tanto las medias aritméticas se pudieron contrastar con la prueba de curva normal, alcanzando significancia estadística al nivel de 0,001.

Se utilizó prueba de Wilcoxon pues el resto de los valores no se distribuyen normalmente y sus coeficientes de variación son mayores del 20 %. Por estas razones los contrastes entre los valores centrales (rangos medios), se realizaron con esta prueba para muestras independientes. Todas las diferencias resultaron estadísticamente significativas.

RESULTADOS

La distribución de pacientes por edad y sexo

Cuadro 1

| Distribución de los casos según edad y sexo | | | | |
|---|-----------|------|----------|------|
| Edad | Masculino | | Femenino | |
| | F | % | F | % |
| 15-20 | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| 21-30 | 3 | 13,6 | 7 | 10,1 |
| 31-40 | 5 | 22,7 | 17 | 24,6 |
| 41-50 | 9 | 41,0 | 18 | 26,1 |
| 51-60 | 3 | 13,6 | 14 | 20,3 |
| 61-70 | 2 | 9,1 | 12 | 17,4 |
| Total | 22 | 100 | 69 | 100 |

muestra un predominio del sexo femenino (n = 69) con respecto al sexo masculino (n = 22). La distribución por edades evidenció un mayor porcentaje de personas en el grupo de 41 a 50 años para ambos sexos, y el menor porcentaje corresponde al grupo etario de 15 a 20 años. (Cuadro 1).

La distribución por edad y sexo en los controles

Cuadro 2

Distribución de los controles según edad y sexo

| Edad | Masculino | | Femenino | |
|-------|-----------|------|----------|------|
| | F | % | F | % |
| 15-20 | 3 | 10 | 1 | 3,2 |
| 21-30 | 13 | 43,3 | 14 | 45,0 |
| 31-40 | 7 | 23,3 | 7 | 22,6 |
| 41-50 | 6 | 20 | 3 | 9,7 |
| 51-60 | 0 | 0 | 4 | 13,0 |
| 61-70 | 1 | 3,3 | 2 | 6,5 |
| Total | 30 | 100 | 31 | 100 |

(Cuadro 2) muestra un mayor porcentaje de personas con edades comprendidas entre 21 a 50 años, predominando el grupo etario de 21 a 30 años para ambos sexos.

Mientras sólo el 3,3 % de los controles

Cuadro 3

Distribución de los casos y controles según glicemia en ayunas

| Glicemia en ayunas | Casos | | Controles | |
|--------------------|-------|------|-----------|------|
| | F | % | F | % |
| <100 | 64 | 70,3 | 59 | 96,7 |
| 100 a 125 | 19 | 20,8 | 2 | 3,3 |
| 126 a 199 | 6 | 6,5 | 0 | 0 |
| ≥ 200 | 2 | 2,4 | 0 | 0 |
| Total | 91 | 100 | 61 | 100 |

(P < 0,001).

presentaron valores de glicemia en ayunas superiores a 100 mg/dL (Cuadro 3) y no hubo pacientes con criterios de diabetes mellitus, en los casos el 21 % presentó glicemias alteradas en ayunas y el 9 % criterios diagnósticos de diabetes mellitus (P < 0,001).

Cuadro 4

Distribución de los casos y controles según glicemia postolerancia oral de glucosa

| Glicemias | Casos | | Controles | |
|-----------|-------|------|-----------|------|
| | | % | | % |
| <140 | 36 | 39,4 | 60 | 98,4 |
| 140-199 | 17 | 18,6 | 1 | 1,6 |
| ≥ 200 | 38 | 42 | 0 | 0 |
| | 91 | 100 | 61 | 100 |

El 60 % de los casos presentó glicemias postolerancia a la glucosa oral (Cuadro 4) de 140 y más g/dL, en contraste con un 2 % de los controles ($P < 0,0001$).

De acuerdo al nivel de insulinemia en ayunas (Cuadro 5) alrededor del 20 % de los casos presentó valores inferiores a 5 μ UI/mL de insulina, contra un poco más del 57 % de los controles ($P < 0,0001$).

Cuadro 5

Distribución de los casos y controles según insulina en ayunas

| Insulinemia | Casos | | Controles | |
|-------------|-------|------|-----------|------|
| | | % | | % |
| < 5 | 19 | 20,8 | 35 | 57,3 |
| 5-25 | 66 | 72,5 | 25 | 41,0 |
| > 25 | 6 | 6,7 | 1 | 1,7 |
| Total | 91 | 100 | 61 | 100 |

Cuadro 6

Distribución de los casos y controles según insulinemia postolerancia oral de glucosa

| Insulinemia | Casos | | Controles | |
|-------------|-------|------|-----------|------|
| | | % | | % |
| < 5 | 3 | 3,2 | 6 | 9,8 |
| 5-25 | 27 | 29,8 | 34 | 55,8 |
| 26-60 | 32 | 35,2 | 21 | 34,4 |
| >60 | 29 | 31,8 | - | - |
| Total | 91 | 100 | 61 | 100 |

No se encontraron valores de insulinemia postolerancia oral de glucosa, superiores a 60 μ UI/mL en los controles (Cuadro 6), en quienes el 90 % de los niveles de insulina se concentraron entre 5 y 60 μ UI/mL, en contraste con el 65 % de los mismos niveles en los casos ($P < 0,0001$).

Cuadro 7

Distribución de los casos y controles según hemoglobina glucosilada A1C

| Hb A1C | Casos | | Controles | |
|--------|-------|------|-----------|------|
| | | % | | % |
| 4-6,3 | 76 | 83,5 | 55 | 90,1 |
| > 6,3 | 15 | 16,5 | 6 | 9,9 |
| Total | 91 | 100 | 61 | 100 |

Los resultados de la medición de hemoglobina glucosilada A1C (Cuadro 7) mostraron una tendencia similar en ambos grupos con el mayor porcentaje para los grupos de 4 % a 6,3 %. No se registraron individuos con valores menores de 4 % de Hb A1C. Para el grupo con más de 6,3 % la diferencia observada de casi 7 % entre el grupo casos y el grupo control ($P < 0,0001$), sugiere que los casos en este grupo pudieron haber tenido hiperglicemia posprandial desde 3 meses anteriores a nuestra investigación.

De acuerdo a la distribución de los casos y controles según su índice de masa corporal (IMC) (Figura 1), no se observaron diferencias en el grupo con IMC entre 25 y 29 kg/m^2 , mientras un poco más de la mitad de los controles presentaron IMC de menos de 25 kg/m^2 y sólo un 7 % con IMC igual o superior a 30 kg/m^2 .

En otras palabras el sobrepeso y la obesidad son más frecuentes en el grupo de casos que en el grupo control con una significancia de $P < 0,001$.

TOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINEMIA

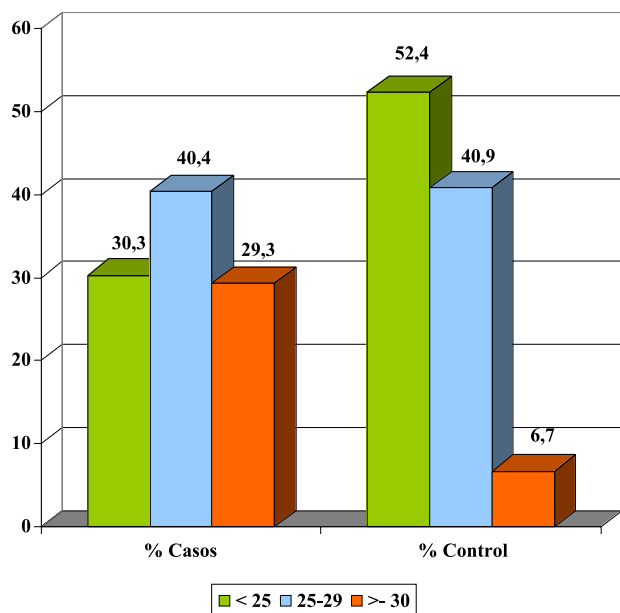


Figura 1. Distribución de los casos y controles según índice de masa corporal.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos de carácter crónico caracterizados por un elemento común, la hiperglicemia, que contribuye al desarrollo de complicaciones macrovasculares, microvasculares y neuropáticas, lo que la sitúa como una de las principales causas de morbi-mortalidad de las sociedades desarrolladas o en vías de desarrollo. Afecta a gran número de personas, con un aumento “progresivo” de la prevalencia de la tipo 1 y “explosivo” de la tipo 2, lo cual relaciona la OMS con el crecimiento y envejecimiento de la población, el incremento de la obesidad, hábitos erróneos de la alimentación y modos de vida sedentarios, asimismo ocurre con la emergente tipo 2 asociada a la obesidad en niños. Todo esto lleva a que represente un problema personal y de salud pública de enormes proporciones (17).

Cuando se diagnostica una diabetes mellitus tipo 1 se calcula que la destrucción de las células beta es tal que sólo queda un 10 % de su población normal. Pero antes de esa fase clínica se ha señalado la existencia de un estadio caracterizado únicamente por la predisposición genética, y que sólo progresa

hacia la diabetes si se lesiona la célula beta, lo que se traduce en la presencia de anticuerpos antiisletos (ICA), antiinsulina (IAA), anticuerpos contra la proteína 64KD o GAD (decarboxilasa del ácido glutámico). Los estudios genéticos relacionan la diabetes con los haplotipos HLA B8, B15, DR3 y DR4, con la ausencia del aminoácido aspártico en la posición 57 de la cadena beta del locus DQ, o la presencia de arginina en la posición 52 de la cadena alfa del locus DQ (18,19).

La intervención en esta fase preclínica es de enorme interés. No obstante el escaso valor predictivo de los marcadores genéticos e inmunológicos invalida la utilización a escala poblacional. La tendencia es reducir el campo de investigación a población de riesgo, utilizándolos entre los familiares de pacientes recién diagnosticados. La base de este tipo de prevención es detener la destrucción autoinmunitaria de las células beta. Existen suficientes argumentos para justificar este tipo de intervención, pero de momento debe realizarse sólo en el contexto de ensayos clínicos controlados y bajo la supervisión de los comités de ética. Se han realizado estudios con inmunosupresores como ciclosporina A y azatioprina. En niños ICA positivos se ha empleado también la nicotinamida. Recientemente se está estudiando el tratamiento preventivo en la fase preclínica con insulina a bajas dosis, que parece que actúa promoviendo el reposo de la célula beta (20-22).

La base genética de la diabetes mellitus tipo 2 está plenamente aceptada, así como la influencia que sobre ésta ejercen los factores socio-ambientales. En la historia natural de la tipo 2 podemos describir varios estadios (23):

Estadio 1 o prediabético: los pacientes con susceptibilidad genética tienen una tolerancia normal a la glucosa (TNG), pero presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia de ayuno. Pueden estar presentes la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia (síndrome metabólico).

Estadio 2: se caracteriza por una tolerancia alterada a la glucosa (TAG). Es frecuente en este estadio la macroangiopatía que da lugar a un exceso de mortalidad

Estadio 3: diabetes mellitus establecida

La tendencia actual es la intervención precoz, con estrategias bien definidas, en el estadio preclínico para evitar la aparición de complicaciones

tardías.

a) Estrategia de población: es evidente que a nivel poblacional, el control ponderal, la dieta y un programa de actividad física suponen inicialmente medidas de primera línea de prevención. La actividad física incrementa la sensibilidad insulínica, y tiene un efecto protector de la tipo 2. Por el contrario disminuyen la sensibilidad a la insulina el incremento de grasas saturadas y la disminución de fibras en la dieta. Dentro de este programa es necesario el control de factores de riesgo asociados como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la macro angiopatía.

b) Estrategia destinada a personas expuestas: estudios realizados indican que la resistencia periférica a la acción insulínica es un defecto heredado que predice el desarrollo a diabetes mellitus y detectable en familiares de primer grado de pacientes diabéticos, que poseen una cifra normal de glicemia en ayunas pero presentan una susceptibilidad genética. La sobrecarga oral de glucosa es la mejor prueba para medir la eficacia de las intervenciones para prevenir la diabetes mellitus, y estos estudios de intervención se deben realizar en individuos de alto riesgo con glicemia normal en ayunas.

Actualmente, además de la intervención en los hábitos de vida, se están utilizando fármacos que mejoran la resistencia insulínica en este estadio preclínico de la tipo 2, como la sulfonilureas, biguanidas, inhibidor de la alfa glucosidasa, la acarbosa, y las nuevas tiazolidinodionas: troglitazona, ciglitazona y píoglitazona. Pero al igual que hemos comentado para la diabetes mellitus tipo 1, este tipo de intervención sólo debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos controlados y bajo la supervisión de los comités de ética.

c) Prevención terciaria: prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, demuestra la importancia del control glicémico y de la tensión arterial en la reducción de problemas relacionados con la diabetes, sobre todo las complicaciones microvasculares y la mortalidad relacionada con diabetes tipo 1, también para la diabetes mellitus tipo 2.

La distribución por edad y sexo en el grupo hermanos de diabéticos tipo 2 mostró, en nuestro trabajo, un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino, mientras que para el grupo con-

trol la distribución fue cercana al 50 % para cada sexo. Con respecto a las edades el mayor porcentaje se evidenció en el subgrupo de 40 a 50 años, mientras que para el grupo control la mayoría pertenece al subgrupo 21 a 30 años, considerando una diferencia de aproximadamente 10 años entre ambos grupos. Tal como lo consideró el consenso venezolano de diabetes tipo 2 en el año 2003, la tendencia es a que predomine el sexo femenino y con una frecuencia directamente proporcional a la edad.

Al evaluar los resultados de la glicemia en ayunas, se establece una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo hermanos de diabéticos tipo 2 (grupo casos), y el grupo control. En el primer grupo 19 personas presentaron glicemias entre 100 y 125 mg/dL (20,8 %); 8 personas con glicemias con criterio diagnóstico de diabetes mellitus, de los cuales 2 personas reportaron más de 200 mg/dL. A diferencia del grupo control en quienes sólo 2 personas (3,3 %) presentaron hiperglicemia en el rango de glicemia alterada en ayunas, es decir, 100-125 mg/dL, con una $P > 0,001$. Esto reafirma el concepto de que muchas de estas personas presentan alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono durante largo tiempo sin presentar síntomas que le permitan al clínico sospechar la presencia de la enfermedad, solo con el interrogatorio (24,25).

Los resultados de la glicemia poscarga oral de glucosa mostraron, en el grupo casos, una respuesta hiperglicémica aumentada con un 18,6 % de los individuos con valores entre 140-199 mg/dL y 40 % con valores iguales o superiores a 200 mg/dL siendo estos criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Comparativamente el grupo control sólo presentó 1 caso con glicemia entre 140 y 199 mg/dL; encontrando esas diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,0001$).

Después de la ingestión de glucosa, el incremento de su concentración plasmática estimula la liberación de insulina y esta combinación incrementa la captación de la glucosa por tejidos esplácnicos y por tejidos periféricos, principalmente el músculo y suprime la producción endógena hepática. La insulina es una poderosa hormona antilipolítica que produce la disminución de los ácidos grasos libres y esta disminución incrementa la captación de glucosa por los músculos y también inhibe la concentración de glucagon reduciendo por tanto la producción de glucosa por el hígado y por tanto la de la sangre, todo esto conduce a la conservación de la tolerancia normal de la glucosa

posprandial (26-28).

Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 manifiestan múltiples trastornos en la homeostasis de la glucosa: a) alteración de la secreción de insulina, b) resistencia a la insulina en músculos, hígado y adipocitos y c) anomalías en la captación esplácnica de la glucosa (29-31).

En nuestro trabajo, el comportamiento de la insulinemia basal en el grupo hermanos de diabéticos tipo 2 presentó un 72,5 % con valores entre 5 y 25 $\mu\text{UI/mL}$, mientras que para el grupo control la mayoría representada por 57,3 % reportaron valores menores de 5 $\mu\text{UI/mL}$, la diferencia tiene significancia estadística con una $P=0,0001$.

La insulinemia poscarga glucosada de 75 g de glucosa, mostró, en el grupo casos, una insulinemia entre 26 y 60 $\mu\text{UI/mL}$, en el 35,2 % y por encima de 60 $\mu\text{UI/mL}$ 31,8 % mientras que el grupo control presentó insulinemias entre 25 y 60 $\mu\text{UI/mL}$ en 34,4 % y no se encontró ninguna persona del grupo control con valores por encima de 60 $\mu\text{UI/mL}$. Esta diferencia se considera estadísticamente significativa ($P=0,0001$), demostrando mayor insulinemia ante la sobrecarga glucosada en el grupo casos que en el grupo control.

La conservación de la homeostasis de la glucosa en el organismo total requiere una respuesta secretora normal de insulina y una sensibilidad normal de los tejidos a los efectos independientes de la hiperinsulinemia y de la hiperglicemia para aumentar la captación de glucosa (32). Los efectos combinados de la insulina y de la hiperglicemia para promover la utilización de glucosa dependen de 3 mecanismos estrechamente acoplados entre sí: 1. Supresión de la producción endógena de glucosa, sobre todo la del hígado. 2. Estimulación de la captación de glucosa por los tejidos espláncnicos (hepático para la formación de glucógeno y de tejidos gastrointestinales). 3. Estimulación de la captación de glucosa de los tejidos periféricos, principalmente en los músculos. La captación muscular de glucosa es regulada por el flujo de entrada y salida a través de dos vías metabólicas principales, la glucólisis y la síntesis de glucógeno. Uno de los problemas que se presenta en los diabéticos tipo 2 es que a pesar de la hiperinsulinemia no hay una respuesta adecuada por la poca sensibilidad de los tejidos a la insulina, es lo denominado resistencia a la insulina.

La cromatografía sobre resinas de intercambio catiónico de un hemolizado de glóbulos rojos

permitió demostrar la existencia de 3 tipos de hemoglobinas denominadas Hb A1A (1,6 %), Hb A1B (0,8 %), Hb A1C (4,0 %) que representan las movibilidades cromatográficas más veloces que la banda de Hb A. A las tres se las denomina hemoglobinas glucosiladas, término genérico que hace referencia a una serie de compuestos menores de la hemoglobina que son formados por exposición a varios azúcares, particularmente la glucosa.

La Hb glucosilada A1C es formada por la reacción de la glucosa con el nitrógeno del grupo amino terminal de la cadena beta de la hemoglobina. El eritrocito humano es ampliamente permeable a la glucosa, la reacción es espontánea, no mediada por enzimas, pero a una velocidad tan lenta que sólo una parte de la hemoglobina es glucosilada (4 % a 6,3 %) durante la vida del eritrocito (120 días). La hemoglobina glucosilada A1C 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 glicémico del paciente diabético.

Las ventajas que ofrece la determinación de la hemoglobina glucosilada A1C 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 número único. Su importancia es creciente porque mantener sus valores dentro de la normalidad constituye un objetivo a alcanzar en el tratamiento del diabético.

La hemoglobina glucosilada, específicamente la fracción A1C es considerada como uno de los recursos para evaluar el control metabólico en los pacientes diabéticos, por ende no se solicita a personas sanas. Sin embargo, los resultados de este estudio demuestran valores de hemoglobina glucosilada elevados, mayores de 6,3 (16,5 %) en el grupo hermanos de pacientes diabéticos (grupo casos) comparados con (9,9 %) del grupo control, este resultado es significativamente estadístico con una $P < 0,0001$. Lo cual indica que estas personas del grupo casos presentan hiperglicemia posprandial, por lo menos ocho semanas antes del estudio realizado. lo cual ha sido demostrado por otros autores (33).

El cálculo del índice de masa corporal se corresponde con lo descrito en la literatura encontrando una relación entre los hermanos de pacientes diabéticos y la presencia de obesidad. De nuestro grupo casos 26 individuos (29,3 %)

presentaron IMC superior a 30 kg/m², por el contrario la persona del grupo control presentaron IMC por encima de 30 kg/m² en el 6,7 %, lo cual tiene significación estadística con una P < 0,001 y concuerda con los obtenidos por otros autores (34).

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas que en un plazo variable presentan complicaciones que merman la capacidad productiva y calidad de vida del individuo. Desde el punto de vista diagnóstico los hallazgos clínicoepidemiológicos así como los antecedentes familiares le permiten al médico estimar el riesgo y solicitar estudios paraclínicos que permitan confirmar la sospecha diagnóstica.

En este estudio los hermanos de diabéticos tipo 2 sin síntomas atribuibles a diabetes mellitus presentaron alteración del metabolismo de los hidratos de carbono al realizar pruebas de rutina como la glicemia en ayunas, encontrando glicemia alterada en ayunas en un 21 % de los pacientes y criterios de diabetes en 9 %, la carga oral de 75 mg de glucosa diagnosticó 17 pacientes con intolerancia a la glucosa similar a la glicemia en ayunas, sin embargo, se evidenció un aumento importante en el número de individuos con criterios de diabetes a 42 % con glicemia \geq 200 mg/dL; lo que quiere decir que la prueba de tolerancia oral de glucosa diagnosticó 36 individuos sin criterios de diabetes sólo con la glicemia en ayunas, fenómeno no evidenciable en el grupo control encontrando diferencias estadísticamente significativas (P < 0,001).

Los niveles de insulina plasmática en ayunas reportaron 6 pacientes con hiperinsulinemia, al igual que con la glicemia los resultados poscarga oral de glucosa mostraron un incremento en el número de individuos con hiperinsulinismo representados por 32 % del grupo casos; mientras que en el grupo control no se reportaron pacientes con insulina superior a 60 μ UI/mL 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa (P < 0,0001).

La hemoglobina glucosilada en su fracción A1C, utilizada para evaluar control metabólico en pacientes ya diagnosticados, mostró valores por encima de los considerados normales para el laboratorio en un 17 % para los casos y 10 % para los controles. La diferencia fue estadísticamente

significativa (P < 0,001) y permite inferir la evolución de trastornos metabólicos previos sin presentar síntomas que sugirieran la presencia de la enfermedad.

El cálculo del índice de masa corporal se corresponde con lo descrito en la literatura, encontrando una relación estadísticamente significativa entre los hermanos de diabéticos y la presencia de obesidad. Del grupo casos 26 individuos (30 %) presentaron índice de masa corporal superior a 30 kg/m² (P < 0,001). La obesidad es un importante factor de riesgo en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

RECOMENDACIONES

La alta incidencia de casos de diabetes mellitus obliga a aumentar los esfuerzos en el diagnóstico y prevención. La glicemia en ayunas como prueba diagnóstica resulta un método poco sensible. Se hace necesario estratificar los riesgos y realizar seguimiento clínico y de laboratorio que incluya glicemia en ayunas y poscarga oral de 75 g de glucosa, niveles de insulina en ayunas y poscarga de glucosa y hemoglobina glucosilada A1C.

Es necesario insistir en la educación del paciente diabético y de su entorno familiar. Las medidas preventivas y el tratamiento no farmacológico son indispensables para el buen control de estos pacientes.

Finalmente la diabetes es una enfermedad sistémica, que amerita tratamiento multidisciplinario, se recomienda evaluación nutricional tanto en los diabéticos como en aquellos pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono y también en quienes presenten factores de riesgo asociados, como el antecedente familiar directo.

REFERENCIAS

1. Garber AJ. Editorial. Diabetes Mellitus type 2. Med Clin North Am. 2004;88: XV-XVI.
2. American Pediatrics Medical Association. E foot FAQs (Frequently asked question). 2002.
<http://www.apma.org/faqsdiab.html>
3. Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of diabetes mellitus. En: Porte EJ, Sherwin RS, editores. Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. Stanford:

TOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINEMIA

- Appleton & Lange; 1997.p.373-397.
4. Sherwin RS. Diabetes mellitus. En: Goldman L, Bennett JC, editores. Cecil Textbook of Medicine. Filadelfia: WB Saunders; 2000.p.1263-1285.
 5. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:134-147.
 6. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania). Registry 1965-1999. *Diabetes Care*. 2001;24:823-827.
 7. Wingard D, Barnett Connor E. Diabetes in America. Group NDD, Editores Bethesda. MD. National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Disease. 1995.p.429-448.
 8. Skyler JS. Microvascular complications. Retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clin Med North Am*. 2001;30:833-856.
 9. Klein R, Klein BE, Moss SE, David MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II.-Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-536.
 10. Vinik AI, Mitchell BD, Leichter SB, Wagner AL; O'Brian JT, Georges LP. Epidemiology of the complications of diabetes. En: Leslie RDG; Robbins DC, editores. Diabetes: Clinical science practice. Cambridge. United Kingdom: Cambridge University Press; 1994.p.221-387.
 11. Armstrong DG, Lavey LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system: The contribution of depth infections and ischemias to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21:855-859.
 12. Stamier J. Control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos atendidos en dos equipos de atención primaria y costos directos asociados. Parte I. Valoración del riesgo cardiovascular. *Medifam*. 2002;12(8):805-815.
 13. Trinder P. Glucosa oxidasa for cuantitative determination of glucosa in serum. *Ann Clin Biochem*. 1969;6:24-29.
 14. Berntorp K. Relation between plasma insulin and blood glucose in a cross sectional population study of the oral glucose tolerance test. *Acta Endocrinol*. 1983;102:549-556.
 15. Kahn CR, Rosental AS. Immunologic reactions to insulin: Insulin allergy, insulin resistance and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care*. 1979;2:283-295.
 16. DiasSTAT Hemoglobin A1C Program Bio Rad Laboratorios Diagnostic group, Hercules, CA, USA, 2001.
 17. Organización Mundial de la Salud. Diabetes Mellitus. Serie de informes Técnicos, 727. Ginebra, 1985.
 18. Barbosa J, Bach FH, Rich SS. Genetic heterogeneity of diabetic and HLA. *Clin Genet*. 1982;21:25-32.
 19. Beck-Nielsen H. Metabolic and genetic characterization of prediabetes states. *J Clin Invest*. 1994;94:1714-1721.
 20. Costa A, Conget I. Prediabetes tipo II: de la susceptibilidad genética a la diabetes mellitus no insulino dependiente. Detección y posibilidades de intervención terapéutica. *Endocrinología*. 1996;43:73-75.
 21. American Diabetes Association. Prevention of type I diabetes mellitus. Position statement. *Diabetes Care*. 1997;20(Suppl):58.
 22. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity and demography. *Diabetes Care*. 1995;18:1050-1064.
 23. Piniés JA, Vázquez JA. Predicción y prevención de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina. *Endocrinología*. 1996;43:111-115.
 24. López JE, López Salazar JE, López Salazar, Fasanella H, Escalante F. Evaluación metabólica de diabéticos no insulino dependientes hospitalizados, mediante glicemia, hemoglobina glucosilada y hemoglobina A1C. *Gac Méd Caracas*. 1997;105:334-339.
 25. López JE, López Salazar JE, López Salazar, Y, Fasanella H, Escalante F. Evaluación metabólica de diabéticos no insulino dependientes controlados ambulatoriamente mediante glicemia, hemoglobina glucosilada (A 1) y hemoglobina A1C. *Gac Méd Caracas*. 1997;105:470-492.
 26. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Ferber JF. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: Results from indirect calorimetric. *Diabetes*. 1981;30:1000-1007.
 27. DeFronzo RA, Ferannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3:415-459.
 28. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effect of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1985;76:149-155.
 29. DeFronzo RA. Lectura Lilly. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver. A collusion responsable for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-687.
 30. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: A genetically programmed fail-

- ure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med.* 1996;334:777-783.
31. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM is a divorce possible? *Diabetología.* 1995;38:992-997.
 32. Cherington AD. Control of glucosa uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes.* 1999;48:1198-1214.
 33. Wywiał M, Silanczyk A, Wywiał R, Jakubowska D, Zmudzinski W, Kokoto S. Measurement of glycosilated 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.
 34. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Finding from the Third National Health and Nutrition Examination survey, *JAMA.* 2003;287:356-359.

Agradecimientos: Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CODECIH) por haber financiado parte de esta investigación. Al Académico doctor José Miguel Avilán Rovira por el asesoramiento estadístico de este trabajo.

El enigma de la antigua biblioteca de Alejandría (continuación)

Con motivo de la inauguración de la biblioteca alejandrina vale la pena recordar que el renacimiento de esa afamada institución coincidió con el sentido profundo de la misión de la UNESCO: promover el desarrollo y el acceso al conocimiento para la comprensión mutua y la afirmación de la identidad cultural, la diversidad y el diálogo entre civilizaciones. La nueva biblioteca alejandrina pasó de esta forma a ser un dinámico centro educativo y cultural donde la comprensión intercultural va a demostrar que en lugar de un conflicto de civilizaciones, el mundo árabe ha mantenido un gran diálogo entre civilizaciones desde los tiempos más remotos hasta el presente.

Es importante advertir que la estructura de la nueva biblioteca de Alejandría la convierte en una maravilla del arte moderno. Baste decir que su sala de lectura cuenta con un espacio abierto de 70 000 m² repartidos en onces pisos y una capacidad para 1 700 personas. Actualmente, es la sala de lectura más grande del mundo.

El edificio representa un disco solar que mira hacia el mar en una alegoría a la apertura y a la vastedad del conocimiento. Su altura es de 160 metros y está rodeado por un gran muro en forma de media luna construido por granitos de Aswan que tiene una parte por debajo y otra por encima de la

tierra. En esta última se han esculpido las letras del alfabeto de 120 idiomas que representa a la mayor parte de la población del planeta.

Además de la biblioteca propiamente dicha, hay un centro de conferencias para 3 200 personas, un planetario, la biblioteca Taha Hussein para los ciegos con libros electrónicos y en Braille, una biblioteca infantil, 5 institutos de investigación, la Escuela Internacional de Estudios en Información (ISIS) y el Laboratorio de Restauración de Manuscritos Raros, entre otros, un centro Internet, 3 museos, manuscritos, caligrafía y ciencia y 4 galerías de arte.

Algunos de los 10 000 manuscritos y libros raros de la rica colección de la biblioteca han sido digitalizados. Basta desplazar los dedos por la pantalla de un ordenador para darle la vuelta a las páginas de una copia electrónica de un antiguo manuscrito del Corán, por ejemplo. De esta manera es posible preservar documentos de un valor histórico inestimable y al mismo tiempo ponerlos a disposición de investigadores y del público en general, primero en el museo de manuscritos, y más adelante a través de Internet.

El costo del proyecto fue de 220 millones de dólares, de los cuales casi 100 millones correspondieron a donaciones externas, y el resto lo aportó el gobierno egipcio.

Continúa en la pág. 323...