



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias
de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de Diabetes Mellitus

Autora: Wendy Liseth Alvarado Tanguila

Tutora: PhD. Morella Lucía Guillén Ferraro

Riobamba – Ecuador

2020

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: Pruebas de Laboratorio aplicadas en el diagnóstico de Diabetes Mellitus, presentado por Wendy Liseth Alvarado Tanguila, dirigida por: PhD. Morella Lucía Guillén Ferraro, una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH. Para constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Ximena Robalino
Presidente del Tribunal



Firma

MsC. Eliana Martínez
Miembro del Tribunal



Firma

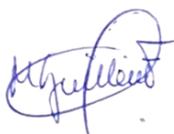
Mgs. Iván Peñafiel
Miembro del Tribunal



Firma

DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA

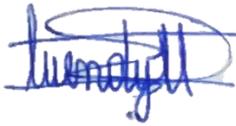
Yo, PhD. Morella Lucía Guillén Ferraro docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de tutora del proyecto de investigación con el tema “Pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de Diabetes Mellitus”, propuesto por la Srta. Wendy Liseth Alvarado Tanguila egresada de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto. Es todo cuanto puede certificar en honor a la verdad facultando a la interesada en hacer uso del presente para los trámites correspondientes.



.....
PhD. Morella Lucía Guillén Ferraro
**Docente de la carrera de Laboratorio
Clínico e Histopatológico**

AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

“La responsabilidad del contenido de este proyecto de graduación, corresponde exclusivamente a: Wendy Liseth Alvarado Tanguila y Morella Lucía Guillén Ferraro y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo”



.....
Wendy Liseth Alvarado Tanguila

1501165557

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi agradecimiento a mi querida Universidad Nacional de Chimborazo por abrirme las puertas a la experiencia y a la formación como profesional de salud en Laboratorio Clínico; de igual manera agradezco a las distintas Instituciones de Salud donde realice mis prácticas, las cuales me permitieron recorrer el camino profesional conllevando a mejorar mis habilidades en las diferentes áreas; a mis docentes quienes me ayudaron a adquirir conocimientos nuevos, a mi tutora PhD. Morella Lucía Guillén Ferraro por compartir sus saberes y su confianza para la realización de este proyecto de investigación.

Wendy Alvarado

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación va dedicado primeramente a Dios quien me ha dado un día más de vida, permitiéndome lograr una meta en mi vida universitaria. Así mismo sin olvidarme de mis padres, quienes me dieron la vida y me ofrecieron el camino a seguir triunfando con eficacia y respeto. A todos mis hermanos, que me brindaron el apoyo suficiente en los momentos más difíciles y la comprensión para culminarlo con mucho esfuerzo y dedicación.

Wendy Alvarado

Tabla de contenido

REVISIÓN DEL TRIBUNAL	¡Error! Marcador no definido.
DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA	III
AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN	IV
AGRADECIMIENTO	V
DEDICATORIA	VI
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE ANEXOS.....	X
RESUMEN.....	XI
Capítulo I. INTRODUCCIÓN.....	1
Diabetes mellitus.....	2
Clasificación de la diabetes mellitus	2
Diabetes mellitus tipo 1.....	2
Diabetes mellitus tipo 2.....	3
Diabetes gestacional	3
Otros tipos específicos de diabetes	3
a. Diabetes por defectos genéticos de las células beta	3
b. Diabetes por defectos genéticos en la acción de la insulina	4
c. Diabetes por enfermedades del páncreas exocrino	4
d. Diabetes asociadas a endocrinopatías	4
e. Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas	4
f. Diabetes inducida por infecciones.....	4
g. Formas infrecuentes de diabetes mediada por inmunidad	4
h. Otros síndromes genéticos	4
Fisiología normal de la insulina.....	5
Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1.....	6
Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2.....	7
Factores de riesgo.....	8

Manifestaciones clínicas	9
Diagnóstico de la diabetes mellitus	10
Estudios de laboratorio en sangre	10
Glicemia en ayunas.....	10
Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).....	11
Glicemia en una muestra aleatoria	12
Hemoglobina glicosilada (HbA1c).....	12
Diagnóstico de la diabetes gestacional	14
Capítulo II. METODOLOGÍA	16
Tipo de investigación	16
Población.....	16
Muestra	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión	17
Métodos de estudio	17
Técnicas y procedimientos.....	17
Estrategia de búsqueda	18
Capítulo III. DESARROLLO	20
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la HbA1c frente a la glicemia plasmática en ayunas para la detección de diabetes	22
Tabla 2: Sensibilidad, especificidad de la glicemia en ayunas y HbA1c para el diagnóstico del estado glucémico.....	22
Tabla 3: Diabetes franca y diabetes gestacional en el primer trimestre.....	25
Tabla 4: Distribución de las gestantes con glucosa en ayunas alterada según resultados perinatales	25
Tabla 5: Distribución de las gestantes con tolerancia a la glucosa potencialmente alterada según morbilidad fetal	26

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Estructura de la proinsulina e insulina.....	38
Anexo 2: Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus.....	38
Anexo 3: Interpretación de la glicemia en la PTOG.....	39

RESUMEN

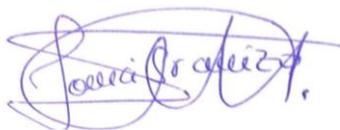
La diabetes mellitus constituye una de las enfermedades metabólicas más frecuentes a nivel mundial manifestándose a cualquier edad pero sobre todo en la población adulta. La presente investigación tiene como objetivo describir las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de la diabetes mellitus, trabajo de tipo descriptivo, documental, transversal y retrospectivo. La población de estudio quedó conformada por una totalidad de 173 artículos de los cuales tras aplicar los criterios de inclusión entre artículos del área temática de diabetes mellitus, artículos originales, de revisión, tesis, libros publicados en español e inglés, permitió la selección de 69 artículos como muestra, publicados en diferentes bases científicas: Scielo, Redalyc, Elsevier, Pubmed, Medigraphic, Proquest, Booksmedicos. Se utilizó métodos de análisis y síntesis para la redacción de la investigación. Los resultados resaltaron que la prueba de hemoglobina glicosilada presentó una alta especificidad y baja sensibilidad en cuanto al diagnóstico por lo que consideran al test de tolerancia a la glucosa y la glicemia en ayunas como los exámenes indicados para la valoración de la enfermedad. Finalmente se deduce que entre las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de la diabetes mellitus se encuentran la glicemia en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa, glicemia aleatoria y la hemoglobina glicosilada; ésta última como método de seguimiento en el tratamiento del paciente con diabetes.

Palabras clave: Diabetes mellitus, diagnóstico, pruebas de laboratorio, glicemia en ayunas.

Abstract

Diabetes mellitus constitutes one of the most frequent metabolic diseases worldwide, manifesting itself at any age, but especially in the adult population. The present research aims to describe the laboratory tests applied in the diagnosis of diabetes mellitus. The type of research corresponds to a descriptive, documentary, cross-sectional and retrospective design. The study population consisted of a total of 173 articles, of which after applying the inclusion criteria among articles in the diabetes mellitus subject area, original articles, review articles thesis, books published in Spanish and English, it allowed the selection of 69 sample articles published in different scientific bases: Scielo, Redalyc, Elsevier, Pubmed, Medigraphic Proquest, Booksmedicos. Analysis and synthesis methods were used for writing research. The results highlighted that the glycosylated hemoglobin test presented high specificity and low sensitivity in terms of diagnosis, which is why they consider the glucose tolerance test and fasting glycemia as the tests indicated for the assessment of the disease. Finally, it can be deduced that among the most commonly used tests for the diagnosis of diabetes mellitus are fasting blood glucose, oral glucose tolerance test, random blood glucose and glycosylated hemoglobin; the latter as a follow-up method in the treatment of patients with diabetes.

Key words: Diabetes mellitus, diagnosis, laboratory tests, fasting blood glucose.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sonia Granizo', enclosed within a blue oval scribble.

Reviewed by: Granizo, Sonia

Language Center Teacher

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por el aumento de la glucosa en sangre debido a que el páncreas no produce insulina, conocida como diabetes tipo 1 o cuando el mismo organismo no logra utilizar la insulina de manera eficaz para regular la concentración de glucemia y se le llama diabetes tipo 2. En la actualidad constituye un problema de gran importancia dentro de la salud pública a nivel mundial, además es considerada como una enfermedad no transmisible (ENT) que presenta una gran variedad de complicaciones por lo que el número de casos de diabéticos ha ido en aumento en estos últimos años ¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ¹ estima que a escala mundial 422 millones de adultos mayores tenían diabetes en 2014. Desde 1980 la prevalencia de este problema de salud en el mundo (normalizada por edades) ha ascendido a casi el doble pasando del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Con el tiempo ha aumentado rápidamente en los países de bajos y medianos recursos en comparación con los de recursos altos. En el 2012 fue la causa de 1,5 millones de muertes, mientras que la presencia de niveles de glucosa por encima de los valores normales ocasionó otros 2,2 millones de muertes porque aumentan el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones. De todas estas muertes, el 43% se manifestó antes de los 70 años ¹.

Según la Federación Internacional de Diabetes ², en el 2015 se presentó a nivel mundial aproximadamente unos 415 millones de adultos diabéticos comprendidos entre los 20 y 79 años de edad, incluyendo 193 millones que aún no estaban diagnosticados. Existen alrededor de unos 318 millones de personas adultas con alteración en la tolerancia a la glucosa, colocándolos en alto riesgo de desarrollar diabetes en los años posteriores si es que no llevan hábitos adecuados. Se estima que para el año 2040 existirán 642 millones de personas en el mundo padeciendo de esta enfermedad. Los tres países con mayor número de diabéticos son: China (109,6 millones), India (69,2 millones) y Estados Unidos (29,3 millones). En Latinoamérica se registraron a Brasil (14,3 millones) y México (11,5 millones) como los dos países con mayor aporte de casos de esta patología ².

En el Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) en el año 2016 se registraron 4906 muertes debido a esta enfermedad colocándolos como la segunda causa de mortalidad a nivel general con un porcentaje de 7,27%; siendo la primera las enfermedades

isquémicas del corazón con un 9,65%. La diabetes afectó en su mayoría a la población femenina con un total de 2628 (8,59%) defunciones, mientras que la población masculina alcanzó un total de 2278 (6,17%) defunciones. En el año 2018 se presentaron un total de 4693 defunciones, 2102 en hombres y 2591 en mujeres, en éstas últimas se observó una mayor frecuencia ^{3,4}.

A nivel de la provincia de Chimborazo, según datos del Anuario de Vigilancia Epidemiológica se reportaron 2102 incidentes de diabetes en el año 2016 con rápido crecimiento del número de casos al pasar los años ⁵.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades no transmisibles que pertenece al grupo de desórdenes metabólicos, que conlleva a la disfunción futura de varios órganos especialmente ojos, corazón, riñones, vasos sanguíneos e incluso el sistema nervioso. Dentro de los síntomas frecuentes pueden incluirse la hiperglucemia, sed anormal, sequedad en la boca, micción frecuente, polifagia, visión borrosa, falta de energía, cansancio extremo, irritabilidad y cambios en el estado de ánimo ^{1,6}.

Existen tres tipos principales de diabetes; la diabetes tipo 1 y tipo 2, además la diabetes gestacional; de estas, la segunda es la más común, y ha aumentado junto con los cambios culturales y sociales de la población. En cambio la tipo 1 se presenta con menor frecuencia pero actualmente se ha observado una tendencia a incrementar su aparición en torno a un 3% cada año, especialmente en los niños ².

Diabetes mellitus

La DM es una enfermedad que pertenece al grupo de trastornos metabólicos caracterizada por la presencia de hiperglicemia debido a una producción baja de insulina o cuando el organismo no puede utilizar correctamente la insulina que secreta para regular los niveles de glucosa en sangre. Esta hormona es producida por las células beta de los islotes de Langerhans ubicadas en el páncreas. Su acción primordial es unirse con una proteína receptora localizada en la membrana de las células logrando que la glucosa ingrese al interior de los tejidos de manera que puedan ser utilizados ^{1, 7, 8, 9}.

Clasificación de la diabetes mellitus

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Se trata de una patología causada por una reacción autoinmune, es decir que el propio sistema inmunológico del cuerpo ataca a las células beta

pancreática ocasionando un descenso en la secreción de la insulina más la presencia de hiperglicemia. Se desconoce del por qué los anticuerpos actúan en contra del propio órgano encargado de la producción de la hormona. Anteriormente a este tipo de diabetes se le conocía como insulino dependiente o diabetes de la juventud ^{2, 10}.

La DM1 a su vez se subdivide en dos tipos: la diabetes dada por procesos autoinmunes (tipo 1A) que se da por la destrucción de las células beta por parte del sistema inmunológico, que afecta en mayor parte a los jóvenes y la diabetes tipo 1B o idiopática que se manifiesta sin evidencia de una reacción autoinmune, siendo de origen desconocido ¹¹.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Es un desorden metabólico que se caracteriza por la resistencia a la insulina; donde el cuerpo secreta normalmente insulina pero con el tiempo comienza a tornarse resistente a ella conllevando a que la hormona no logre actuar eficazmente en la regulación de glucosa. Al transcurrir ocasiona deficiencia en la producción de la hormona junto con hiperglicemia. Antes se conocía a este tipo de diabetes como no insulino dependiente porque no era necesario la administración de la insulina en su tratamiento. Se ha diagnosticado especialmente en personas de mayor edad y con sobrepeso; pero últimamente tiende a incrementar en niños y adolescentes con obesidad ^{2, 10, 11}.

Diabetes gestacional (DG). Es una alteración transitoria manifestada por la intolerancia a la glucosa causando hiperglicemia de gravedad inestable que es diagnosticado por primera vez en el embarazo. Las mujeres con esta alteración al igual que sus recién nacidos tienden a presentar un elevado riesgo de padecer complicaciones como son: sufrimiento fetal, macrosomía, muerte intrauterina, inducción a partos por cesárea y problemas en el recién nacido. La DG en su mayoría es un precursor de la diabetes tipo 2, de la forma más incidente de diabetes ^{1, 10, 12}.

Otros tipos específicos de diabetes

a. Por defectos genéticos a nivel de las células beta: se debe a mutaciones localizados los genes encomendados de la regulación funcional de las células beta. Se ha caracterizado por el desgaste en la producción de insulina con una falla en su acción. En este subtipo abarcan los MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), que se refiere a la diabetes no insulino dependientes que generalmente se manifiestan antes de los 25 años de edad y son hereditarias por patrón autosómico dominante ¹³.

b. Por defectos genéticos en la acción de la insulina: producida por anomalías genéticas de proteínas que actúan en la acción de la insulina. Las personas con padecimiento de este tipo presentan resistencia a la insulina tipo A, síndrome de Rabson-Mendelhall, leprachaunismo y diabetes lipoatrófica. En los tres primeros casos la alteración genética se da por mutaciones ubicadas en el receptor de la insulina, mientras que en la lipoatrófica el defecto se da en otras proteínas de la cascada de señalización de la insulina ¹⁴.

c. Por enfermedades del páncreas exocrino: cualquier proceso patológico que conlleve al daño del páncreas desencadena el desarrollo de la diabetes. Para que se presente la patología el órgano debe haber sufrido daños muy amplios que ocasionen la pérdida de algunas funciones. Dentro de las enfermedades se encuentra la pancreatitis, cáncer pancreático y enfermedades sistémicas como la fibrosis quística y la hemocromatosis ^{13, 15}.

d. Diabetes vinculadas a endocrinopatías: son aquellas patologías del sistema endocrino que afectan a las hormonas encargadas de antagonizar la acción de la insulina como cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y epinefrina. Entre las enfermedades asociadas con el aumento de estas hormonas, la acromegalia, síndrome de Cushing y la feocromocitoma están relacionadas con el desarrollo de la diabetes ^{13, 15}.

e. Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas: numerosos medicamentos como la glucocorticoides, inmunosupresores, entre otros pueden conllevar a trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono. De igual manera hay toxinas como el vacor, la estreptozotocina y otros que causan daños a nivel de las células beta ¹³.

f. Diabetes inducida por infecciones: este tipo se da a la existencia de una gran variedad de infecciones que participan en el desarrollo de la diabetes, como rubéola congénita, infecciones por coxsackievirus B, citomegalovirus, adenovirus y paperas ¹⁴.

g. Formas infrecuentes de diabetes mediada por inmunidad: asociada a una enfermedad autoinmunitaria con orígenes diferentes a la DM1 pero que se asemejan al proceso autoinmune ¹³.

h. Otros síndromes genéticos: las anomalías cromosómicas tales como los síndromes de Down, Klinefelter y Turner, cursan con diabetes; al igual que los síndromes de Laurence-Moon-Bield, Prader-Willis y Wolfram ¹⁴.

Fisiología normal de la insulina

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos, producida y secretada exclusivamente por las células beta de los islotes pancreáticos; está formada por dos cadenas polipeptídicas, la cadena A compuesta por un total de 21 aminoácidos y la cadena B por 30 aminoácidos. Las dos cadenas están enlazadas por dos puentes de disulfuro y una por disulfuro intracatenario en la cadena A^{16, 17}.

La insulina se sintetiza en las células beta; a nivel celular, los ribosomas acoplados al retículo endoplásmico traducen el ARNm de la insulina y forman una preproinsulina la cual se desdobla para formar la proinsulina, constituida por 3 cadenas de péptidos, A, B, C y por tres enlaces de disulfuros. Después la proinsulina se traslada al aparato de Golgi y entra en las vesículas inmaduras donde es cortada por una enzima originando así la insulina (compuesta por las cadenas A y B, conectada por uniones de disulfuro) y al péptido C (ANEXO 1). Ambos productos son secretados en cantidades pequeñas^{17, 18}.

La secreción de insulina se eleva cuando existe una mayor abundancia energética siendo así que mientras más alimentos se ingieran especialmente si son hidratos de carbono, mayor será la producción de la hormona. El exceso de carbohidratos se convierte en glucógeno el cual se almacena en el hígado y en los músculos; al mismo momento y por acción de la insulina, los que no logran depositarse como glucógeno se transforman en grasa, conservándose de esta manera en el tejido adiposo¹⁸.

La acción de la insulina comienza cuando la insulina se conecta con su receptor específico, una glicoproteína de membrana conformada por subunidades α y β , con dos subunidades cada una. La subunidad α es extracelular y es donde se encuentra el lugar de unión con la hormona; también se conecta a la porción extracelular de la subunidad β , así como a la otra subunidad α , a través de enlaces de disulfuro. Mientras que la subunidad β , cuenta con una parte extracelular, otro a nivel de membrana y uno en el interior de la célula de cinasa, el cual se acciona por autofosforilación. Este receptor corresponde al grupo de receptores que tienen actividad intrínseca de cinasa de tirosinas (Tyr)¹⁶.

La insulina tras enlazarse a las dos subunidades α del receptor incita una modificación en su conformación que conllevan a la activación catalítica y a reacciones de autofosforilación inmediata de varios residuos de Tyr ubicadas en las subunidades intracelulares β . Así el

receptor fosforilado ocasiona el reclutamiento de proteínas de señalización intracelulares que comienzan una cascada de reacciones de fosforilación de proteínas de diferentes vías ^{16, 14}.

La vía de señalización de la insulina más importante es la que se inicia con la fosforilación de las proteínas sustrato del receptor de la insulina (IRS, del inglés *insulin receptor substrate*). Esta ruta provoca las acciones metabólicas de la insulina sobre el transporte de glucosa mediante el transportador de glucosa GLUT4, la síntesis de glucógeno, de lípidos y de proteínas. El IRS coordina la formación de complejos moleculares desencadenando cascadas de señalización a nivel del interior de la célula ^{16, 14}.

La insulina en los glúcidos: incrementa la síntesis de glucógeno y del proceso de glucólisis e impide el proceso de la gluconeogénesis. En los lípidos: aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa, el almacenamiento de grasa en los adipocitos y la síntesis hepática de lipoproteínas pero inhibe la lipólisis y también la oxidación de ácidos grasos ¹⁹.

Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1, es una enfermedad causada por la destrucción de las células beta por parte del propio sistema inmunológico. Aunque el origen de la DM1 no se entiende del todo; se cree que la destrucción autoinmune está mediada por las células T. Una vez que las células de los islotes pancreáticos son infiltrados por linfocitos (*insulitis*) provocan la destrucción de las células beta y posteriormente el proceso inflamatorio cede causando que los islotes se atrofién. Los linfocitos T_{H1} CD4⁺ producen lesiones tisulares a través de la liberación de citocinas (IFN- γ y TNF) y activan a los macrófagos, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ matan directamente a las células beta ^{20, 21, 22, 23}.

En la mayor parte de los pacientes con diagnóstico de esta patología se encuentran anticuerpos en contra de antígenos tanto citoplasmáticos como membranales de las células beta, dentro de estos contamos principalmente con la insulina, la descarboxilasa de ácido glutámico 65 y 67 (GAD-65 y 67), el antígeno de islote 2 y el transportador de zinc 2, todos estos son proteínas asociadas con los gránulos secretores en las células beta. La patogenia de esta enfermedad combina una susceptibilidad genética con agresiones ambientales para conducir a un ataque autoinmune en contra de las células beta (reacción antígeno-anticuerpo) ^{21, 23, 24}.

Los antecedentes genéticos pueden afectar el riesgo de enfermedad autoinmune, sin embargo existe una vulnerabilidad alta para su desarrollo que se ubica en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA clase II) perteneciente del cromosoma 6. Los pacientes que sufren de diabetes tipo 1 cuentan con un riesgo mayor si están asociados de otros trastornos autoinmunes como la enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad de Addison, gastritis autoinmune, enfermedad celíaca y vitiligo ^{24, 25}.

Varios agentes víricos señalan como posibles factores activadores del ataque autoinmunitario, como los virus de Coxsackie, la parotiditis, el citomegalovirus y la rubéola. Los virus producen proteínas que inducen respuestas inmunitarias en su anfitrión, que reaccionan de manera cruzada con los tejidos. En el caso de la diabetes idiopática; no existe evidencia de autoinmunidad de células beta; pero se presenta insulinopenia permanente y son propensos a la cetoacidosis. Este tipo de diabetes se hereda y no se asocia con HLA ^{23, 26}.

Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica caracterizada por la pérdida progresiva de la secreción de la insulina bajo la presencia de resistencia a la hormona. Al comienzo del trastorno la tolerancia a la glucosa es casi normal a pesar de la resistencia a la insulina, razón a que las células beta compensan mediante el incremento de la secreción de la hormona. Mientras la resistencia a la insulina avanza, los islotes pancreáticos de algunas personas no pueden mantener el estado hiperinsulinémico, desarrollando la intolerancia a la glucosa. Una reducción adicional de la secreción de la hormona conducen a la diabetes ^{22, 27}.

Finalmente ocurre el daño en las células beta. Tanto la resistencia a la insulina como la secreción alterada e insuficiente de insulina colaboran a la patogenia de la DM2, aunque la contribución de cada una no será igual para todas las personas. En la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 se desconoce el origen; sin embargo se sabe que influyen varios factores que llevan hacia su desarrollo entre estos el más importante es la obesidad sobre todo la central o visceral ^{22, 23, 24}.

En esta forma de diabetes no existen evidencias de una etiología autoinmunitaria. Su aparición se asocia principalmente a factores genéticos y factores relacionados con el estilo de vida como el sedentarismo y una mala dieta que conllevan al sobrepeso. Un factor involucrado puede ocurrir por la intervención de un número desconocido de genes o

conocida como herencia poligénica, juntamente con la obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, antecedentes de un familiar con diabetes, factores hormonales que elevan el desarrollo ^{23,24}.

Factores de riesgo

Para Yan-Ling Wu y colaboradores ²⁸. La diabetes tipo 1 está caracterizada por la destrucción de las células β pancreáticas debido a una serie de factores genéticos y ambientales.

Loci de riesgo. Se han encontrado múltiples regiones del genoma considerada como predisponentes a la DM1. Dentro de estas, el locus HLA del cromosoma 6, donde sus genes reconocen entre lo propio y lo extraño. Si la persona hereda aquellos alelos HLA tendrá mayor riesgo de autoinmunidad contra las células β pancreáticas ²⁸.

La epigenética puede tener un efecto predominante en el desarrollo de esta enfermedad en adultos que en pacientes jóvenes. Los cambios se dan en el estado de la metilación del ADN y las modificaciones de histonas causadas por factores externos, porque estas modificaciones están asociadas con expresiones genéticas alteradas ²⁸.

En caso de los factores ambientales éstos estarían actuando como iniciadores-aceleradores de la autoinmunidad contra las células beta, conduciendo al daño directo en el páncreas. También provocan respuestas inmunes anormales a las proteínas que expresan en las células. Se considera que los virus como los enterovirus, el virus coxsackie B (CVB), las paperas, la rubéola, el citomegalovirus, el parvovirus ayudan a la patogénesis de la enfermedad ²⁸.

El riesgo de padecer diabetes tipo 2 depende mucho de los factores de riesgo como la genética y el estilo de vida de cada persona. Existen factores de riesgos modificables y no modificables.

Factores de riesgo no modificables:

Edad: el riesgo es mayor en las personas de la tercera edad.

Raza/etnia, el riesgo de desarrollar DM2 es menor en personas de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos.

Antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en un familiar de primer y segundo grado.

Antecedentes de diabetes gestacional.

Antecedentes de haber tenido hijos macrosómicos, recién nacido con peso mayor a 4kg.

Síndrome del ovario poliquístico implicado en alteraciones en la regulación de glucosa ^{6,29}.

Factores de riesgo modificables:

Obesidad considerada cuando el índice de masa corporal (IMC) es ≥ 30 kg/m² y sobrepeso cuando IMC se encuentra entre 25-30 kg/m²; ambas situaciones aumenta el riesgo de presentar intolerancia a la glucosa ²⁹.

Sedentarismo. La falta de ejercicio físico lleva al aumento de peso.

Tabaquismo. Mientras más sea el consumo diario presenta un mayor riesgo de DM2.

Hipertensión Arterial. Mayor a 139/89 mmHg.

Dislipidemia. Elevación de los triglicéridos $>$ a 250 mg/dl, disminución del HDL colesterol por debajo de 35 mg/dl. Una persona fuera del riesgo de dislipidemias debe contar con un perfil lipídico dentro de los rangos siguientes (LDL colesterol $<$ 100 mg/dl, HDL colesterol $>$ 50 mg/dl y triglicéridos $<$ 150 mg/dl).

Hábitos inadecuados de alimentación, se asocia con un mayor riesgo de DM2 ^{6, 29, 30}.

Manifestaciones clínicas

La diabetes tipo 1 suele manifestarse de repente, causando síntomas como: orinar frecuentemente especialmente por la noche por el exceso de glucosa en la sangre, sed más fuerte de lo normal, sequedad en la boca, pérdida de energía seguido de cansancio que es indicativo de bajo nivel de azúcar, pérdida de peso de manera repentina, hambre extrema y visión borrosa ^{2,31}.

Los síntomas de la diabetes de tipo 2 son similares al de la diabetes tipo 1: infecciones frecuentes que tardan en curar, hiperglicemia, glucosuria, polidipsia, poliuria, polifagia y a su vez pérdida de peso inexplicable, visión borrosa, náuseas y vómitos, cansancio, irritabilidad, cambios en el estado de ánimo. Existen personas que a pesar de sufrir diabetes tipo 2 no manifiestan síntomas, por lo que pueden pasar años con la enfermedad hasta que lleguen las complicaciones ³².

En la diabetes tipo 1, los síntomas aparecen de forma rápida, por lo que puede ser más fácil detectar y obtener un diagnóstico mientras que los síntomas de la diabetes tipo 2 puede ser menos notables por su lenta aparición ³³.

En la diabetes gestacional las mujeres pueden o no presentar síntomas leves característicos de la enfermedad y en los análisis se detectará niveles altos de glucosa en sangre. Los

síntomas pueden ser: visión borrosa, fatiga, polidipsia, poliuria, polifagia y a su vez pérdida de peso, infecciones urinarias y candidiasis vaginal ³⁴.

Diagnóstico de la diabetes mellitus

La glicemia se mantiene normalmente entre 70 y 120 mg/dl. La diabetes mellitus es diagnosticada cuando se demuestran aumentos de glucosa en sangre ²³. Según el artículo publicado por Pereira O, Silvia M, Rodríguez A, Neyra R, Chia M.³⁵, se mencionan los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus:

1. Glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl.
2. Glicemia a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dl, en prueba de PTG (prueba de tolerancia a la glucosa) con una carga de glucosa de 75 gramos.
3. Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) mayor o igual a 6,5%.
4. Glicemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl en pacientes con síntomas típicos de la enfermedad ³⁵.

En el (ANEXO 2) se muestran los criterios de diagnóstico de prediabetes y DM según la Asociación Latinoamericana de Diabetes ³⁶, con la única excepción de los valores para la hemoglobina glicosilada, que es importante para el tratamiento del paciente.

En personas asintomáticas es necesario contar por lo menos con un resultado de glicemia elevada. Si el resultado reciente no confirma un diagnóstico de diabetes mellitus, se recomienda efectuar controles periódicos para descartar el problema. En pacientes ya diagnosticados se les realiza la medición de glucosa pre y postprandial para la evaluación de su alimentación ^{6, 36}.

Estudios de laboratorio en sangre:

- Glicemia en ayunas
- Glicemia postprandial de 2 horas en prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)
- Glicemia en una muestra aleatoria.
- Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ³⁷.

Glicemia en ayunas: también llamado glucosa basal, es el método más sugerido para el diagnóstico de diabetes pero ésta sola no será suficiente; es una prueba que se basa en medir la concentración de glucosa en sangre. En el estado de ayuno los valores de la glicemia son bajos pero se elevan después de una comida, es en ese instante donde actúa la insulina. La

medición de la glucosa se puede realizar en varias muestras pero la forma idónea para su determinación es en sangre venosa con un ayuno de 8-10 horas ^{38, 39}.

Las concentraciones de glucosa sérica deben determinarse conforme a la hora del día en la que se tomaron las muestras. Generalmente el aumento de los niveles de glucosa indican diabetes mellitus pero existen otras posibles causas de hiperglicemia. Si se sospecha diabetes a partir de niveles elevados de glucosa en ayunas, se puede solicitar una prueba de tolerancia a la glucosa. En ayuno los valores de referencia oscilan entre 70 a 99 mg/dl mientras que la diabetes se diagnostica si el resultado de la glucosa en ayunas es ≥ 126 mg/dl. Los niveles de 100-126 mg/dl son considerados como una alteración de la glucosa en ayunas o conocida como prediabetes ^{38, 39}.

El estrés, el consumo de café y la administración de algunos fármacos como los antidepresivos, antipsicóticos, corticosteroides, diuréticos, estrógenos, glucagón, entre otros elevan el valor de la glucosa así como también el consumo de una comida reciente ³⁹.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG): consiste en la capacidad que tiene el paciente de tolerar una carga de glucosa oral (75 gramos) y diferencia a los individuos metabólicamente sanos de otras con alteración de la tolerancia a la glucosa o con diabetes. En condiciones normales después de ingerir la carga de glucosa existe una respuesta rápida de la insulina que dura máximo de 30 a 60 minutos logrando al cabo de 2 horas los niveles de glucosa disminuyan. En pacientes con diabetes los valores de glucosa a menudo continúan elevada 2 horas después de la ingestión ³⁹.

La PTOG consiste en dos mediciones de glicemia, el primero al inicio con un ayuno de al menos 12 horas antes y la segunda efectuada dos horas después de la ingestión de la carga oral de 75 g de glucosa anhidra, los cuales deben estar disueltos en 300 cc de agua. Esta prueba no se realiza a los pacientes con una glicemia en ayunas \geq a 126 mg/dl o \geq a 200 mg/dl en una glicemia al azar ^{6, 39}.

Si los resultados de la glucosa postprandial (GPP) a las 2 horas son < 140 mg/dl se encuentra en el valor deseable; si es > 140 y < 200 mg/dl, se consideran como intolerantes a la glucosa y se deben repetir los exámenes cada año, según los factores de riesgo que presenten; > 200 mg/dl el diagnóstico de DM se confirma (ANEXO 3) ^{37, 39}.

Para la realización de la PTOG se debe tomar en cuenta las condiciones siguientes:

- No comer de ocho a catorce horas precedentes al test.
- Realizar actividad física habitual sin cambios en los tres días previos a la prueba.
- No administrar medicamentos 12 horas previas al examen ya que pueden alterar los valores de la glicemia (glucocorticoides, hormonas tiroideas y otros).
- El estrés y la ingestión de algún bocadillo durante el intervalo de las dos horas hace que los valores de glucosa aumenten ³⁹.

Glicemia en una muestra aleatoria: para esta prueba se toma en cuenta los síntomas de la diabetes y consiste en la determinación de la glicemia en una muestra de sangre tomada en cualquier momento del día; no importa si ha ingerido algún alimento recientemente. Si la medida es igual o mayor a 200 mg/dl de glucosa más la presencia de los síntomas característicos de la enfermedad se diagnostica como diabetes ⁴⁰.

Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}): consiste en la determinación de la cantidad de HbA_{1c} en sangre y se utiliza para dar seguimiento al tratamiento de la diabetes. Esta prueba refleja el promedio de la glucosa durante las últimas 8 a 12 semanas. La HbA₁ está constituida por tres componentes: A_{1a}, A_{1b} y A_{1c} de los cuales la HbA_{1c} es el componente que se une fuertemente a la glucosa; su medición ayuda con datos de mayor precisión por presentar mayor contenido. Se fundamenta en que mientras el eritrocito circula, su HbA₁ se une con cierta cantidad de glucosa de la circulación para formar glucohemoglobina (GHb). La cantidad de GHb depende de la concentración de glucosa disponible en sangre dentro de los 120 días de vida de los eritrocitos ^{39, 41}.

El porcentaje de GHb será mayor mientras más esté expuesto el eritrocito a la presencia de glucosa. Esta prueba se puede realizar en una muestra tomada en cualquier hora puesto a que no se ve alterada por situaciones de corto tiempo (ingestión de alimentos, ejercicio, estrés, hipoglucemiantes). Entre los factores que alteran los resultados de la hemoglobina glicosilada se encuentra la anemia por deficiencia de hierro, uremia, hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia, alcoholismo, adicción a opiáceos, anemias hemolíticas y pérdidas agudas de sangre ^{39, 42}.

Los valores de la HbA_{1c} en adultos sanos: 4 a 5.9%; con buen control diabético: < 7%; control diabético aceptable: 8 a 9% y con mal control diabético: > 9% ³⁹.

Exámenes complementarios: perfil de lípidos, examen de orina que incluyen la glucosuria y la cetonuria.

Perfil de lípidos: incluyen varios parámetros que identifica dislipidemias. Entre estos se encuentran los triglicéridos que constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular, también de hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes mellitus siendo la causa de elevación intensa más de 1000 mg/dl. La concentración normal en ayunas es inferior a 150 mg/dl y cifras superiores a esta se le conoce como hipertrigliceridemia ⁴³.

El colesterol es un lípido que su exceso de concentración indica riesgo cardiovascular junto con hipertensión arterial y diabetes mellitus. Los niveles de colesterol sérico deseable deben ser menor de 200 mg/dl; una concentración de colesterol entre 200 y 239 mg/dl es un nivel moderadamente elevado y una concentración superior o igual a 240 mg/dl se considera nivel elevado ⁴⁴.

La dislipidemia en personas con diabetes mellitus de tipo 2 se caracteriza por hipertrigliceridemia (en ayunas y postprandial), un nivel de HDL-c bajo más niveles normales o moderadamente elevados de colesterol total y LDL-c ⁴⁴.

Glucosuria: en la lectura de la tirilla no debe marcar glucosa porque ésta es reabsorbida casi por completo en el túbulo contorneado proximal y será únicamente positivo cuando la concentración de la glicemia sea elevada por lo que supera el umbral renal tubular de reabsorción de glucosa estipulada entre 160-180 mg/dl o también cuando se da el daño en el túbulo proximal renal ocasionando la salida de glucosa por la orina. La glucosuria se presenta en dos circunstancias; en estados hiperglicémicos sin daño en la función tubular proximal como pasa en la diabetes Mellitus y en estado no hiperglicémicos con alteración en la función tubular proximal, como en el síndrome de Fanconi ⁴⁵.

Cetonuria: su presencia indica cetonas a nivel de plasma. El análisis de orina para detectar cetonas se realizará únicamente si los niveles de glicemia son superiores a 300 mg/dl, y más si la persona presenta síntomas relacionadas con cetoacidosis. La cetoacidosis diabética (CAD) se presenta más a menudo en niños con diabetes tipo 1; ocurre por la deficiencia de insulina o cuando la dosis no es suficiente ^{43, 46}.

Diagnóstico de la diabetes gestacional

La DG es una condición definida como un estado de intolerancia a los carbohidratos que se identifica por primera vez durante la gestación⁴⁷. Para el diagnóstico de la diabetes gestacional existen tres criterios:

- Glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/dl en más de dos ocasiones.
- Elevación de la glucosa plasmática al azar de igual o mayor a 200 mg/dl más síntomas característicos de la diabetes.
- Uso del test de tolerancia a la glucosa ⁴⁸.

De estos criterios la determinación de glucosa plasmática en ayunas generalmente se realiza a todas las embarazadas, en su primera consulta antes de las 20 semanas de gestación. Para identificar pacientes con DG existen 2 estrategias: la primera consiste en realizar de la semana 24 a la 28 de gestación mediante una prueba de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa anhidra que después se interpreta las determinaciones basales, una y dos horas después de la carga. La paciente será diagnosticada con DG si presenta niveles en ayunas \geq 92 mg/dl; si en 1 hora después resulta \geq 180 mg/dl o si a las 2 horas después presenta \geq 153 mg/dl ^{41, 49, 50}.

La segunda estrategia según el Consenso del National Institute of Health (NIH): sugiere una sobrecarga con 50 g de glucosa anhidra en cualquier momento del día (no requiere de ayuno), se mide la glucemia después de una hora. Si el resultado es \geq 140 mg/dl, se efectúa el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 100 g. Si a las tres horas resulta \geq a 140 md/dl se establece el diagnóstico de diabetes gestacional ^{41, 50}.

La importancia de detectar esta enfermedad radica en las consecuencias que ocasionan con el pasar del tiempo, como riesgos cardiovasculares, problemas en el riñón, oftalmológicos, nerviosos que empeoran la vida de la persona; traen consigo una elevación en los costos de salud, además de ausentismo laboral e incapacidades por ceguera, amputación de miembros inferiores ⁶.

Todos los tipos de diabetes conllevan a complicaciones graves, razón por la que se necesita más educación para el control de la enfermedad e implementación de cambios en el estilo de vida, que ayudarán a mejorar el estado de salud. Una detección oportuna ayuda tanto a

prevenir como a su vez retrasar futuras complicaciones en las personas con diabetes tipo 2 que no estén diagnosticadas ².

Las pruebas de laboratorio son la base fundamental tanto para el diagnóstico como también para el seguimiento del paciente con diabetes; la mayoría de los exámenes que se efectúan en cualquier institución de salud requieren de condiciones indispensables que todo paciente debe cumplir. Dentro de las pruebas tenemos la glucosa en ayunas, el test de tolerancia a la glucosa, la glicemia aleatoria y la hemoglobina glicosilada, esta última es necesaria para la evaluación del tratamiento más no para un diagnóstico.

Con la información recolectada de diferentes fuentes primarias y secundarias se pretende ampliar el conocimiento sobre las distintas pruebas de laboratorio, así como también los criterios de diagnóstico que son base para la detección oportuna de una prediabetes o diabetes. Todo lo anterior mencionado sobre el problema mundial de la diabetes se considera importante plantear el siguiente problema: ¿Cuáles son las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de diabetes mellitus?

La presente investigación bibliográfica se justifica debido a que la DM se considera un problema de salud pública por la gran cantidad de personas que padecen en la actualidad. El principal aporte de este estudio será conocer y describir las diferentes pruebas de laboratorio aplicadas para su diagnóstico, siendo también fundamental conocer aspectos importantes como los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas pues el propósito es evitar las complicaciones.

Por consiguiente, el objetivo de este trabajo radica en describir las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de diabetes mellitus, mediante una minuciosa investigación bibliohemerográfica, realizada en bases de datos científicas del área de la salud en los últimos cinco años.

Capítulo II. METODOLOGÍA

Tipo de investigación

Nivel: es de tipo descriptiva pues en ésta se detalló la situación actual de la diabetes mellitus, incluyendo sus características y pruebas de laboratorio utilizadas para su diagnóstico, mediante información recolectada de fuentes bibliográficas.

Diseño: es documental; toda la información recolectada se basó en revisiones bibliográficas obtenidas de diferentes bases de datos.

Según la secuencia temporal: este trabajo investigativo es de carácter transversal puesto a que la investigación se efectuó en un momento y tiempo único.

Según la cronología de los hechos: es de tipo retrospectivo porque el estudio se realizó en base a hechos ya estudiados, la investigación estuvo basada en informaciones obtenidas de artículos científicos originales, revisiones bibliográficas y libros.

Población

La presente investigación se desarrolló mediante una revisión bibliográfica documental, donde la población de estudio quedó conformada por la totalidad de 173 artículos científicos revisados en los que se aborda la temática, pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de diabetes mellitus, publicados en revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican Scielo, Redalyc, Pubmed, Elsevier, Medigraphic, Proquest, divulgados durante el período comprendido entre enero 2015 y junio 2020.

Muestra

Para la selección de la muestra se procedió a una investigación en las bases de datos previamente mencionadas, del cual se escogieron 69 publicaciones, cuya selección se realizó tomando en consideración los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Área temática: diabetes mellitus.
- Tipos de documentos: artículos originales, de revisión, monografías, libros.
- Limitación de tiempo: entre enero de 2015 y junio de 2020.
- Idiomas: español e inglés.

Criterios de exclusión

- Artículos sobre tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus.
- Artículos que carezcan de resumen.
- Publicaciones científicas en otros idiomas diferentes al español e inglés.

Métodos de estudio

Se utilizó métodos de análisis y síntesis, para descubrir hechos y obtener resultados. En esta investigación se buscó información para fundamentar el marco teórico, mediante la siguiente pregunta ¿Cuáles son las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de la diabetes mellitus?

Técnicas y procedimientos

La investigación se empezó con la búsqueda de información científica durante el periodo de tiempo comprendido desde enero de 2015 hasta junio de 2020. Para ello se consultó las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Scielo, Redalyc, Pubmed, Elsevier, Medigraphic, Proquest. Se procedió a la búsqueda de información en cada base de datos seleccionando los artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos 5 años en caso de artículos y 10 años para libros todos relacionados con el tema de este estudio: pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la diabetes mellitus.

Para la búsqueda también se utilizó los idiomas en español e inglés. Se empleó las palabras clave en español: diabetes mellitus, epidemiología, factores de riesgo, pruebas de laboratorio, glucosa en ayunas, glucosa postprandial, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), glicemia al azar. En inglés se utilizó de igual manera las palabras clave como *diabetes mellitus, epidemiology, risk factors, laboratory tests, basal glucose, postprandial glucose, glycated hemoglobin A1c (HbA1c), randomly blood glucose.*

Los operadores booleanos utilizados fueron: “AND”, “OR”, “NOT” cuando la revisión se hizo en el idioma inglés. En español, se utilizó “Y”, “O” y “NO”. Se combinó las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos científicos válidos para el objetivo de trabajo. Se activó el término de búsqueda médica “MeSH” (*Medical Subject Headings*), cuando aparezcan palabras clave que generen confusión en el buscador.

Una vez obtenida la información en cada una de las bases de datos mediante las palabras clave, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión explicados anteriormente.

Después se realizó una lectura crítica de los artículos encontrados y se seleccionó aquellos con gran relación con el tema investigado que ayudan al conocimiento científico. Finalmente se procedió al análisis y síntesis de los artículos seleccionados de acuerdo con los criterios de búsqueda para la redacción del informe final de investigación.

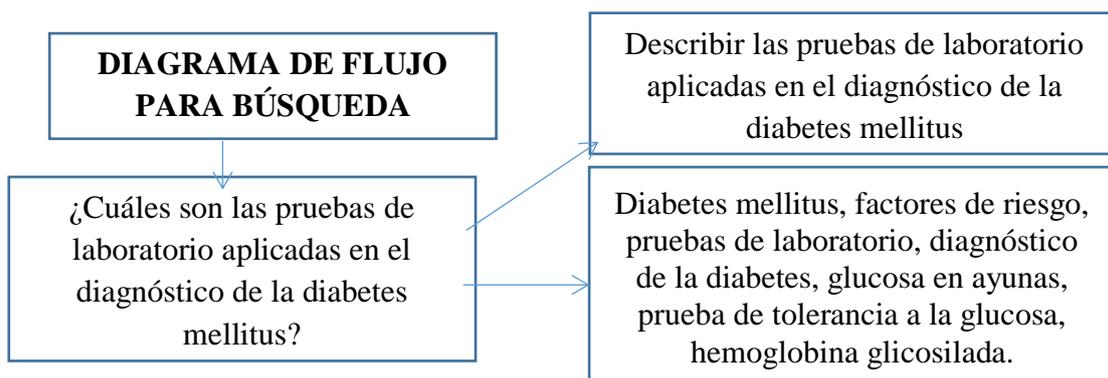
Para la búsqueda de información en libros se encontró la página de Booksmedicos que ofrece una gran variedad de documentos de gran relevancia donde se consultó mediante títulos como diabetes mellitus, pruebas de diagnóstico de diabetes, diabetes gestacional dando como resultados varias informaciones de los cuales se consultó aquellos libros de los últimos 10 años en idioma inglés y español; posteriormente se analizó el contenido del libro de los cuales se escogieron todos los relacionados al tema de estudio; luego se descargó el archivo y se procedió a la lectura.

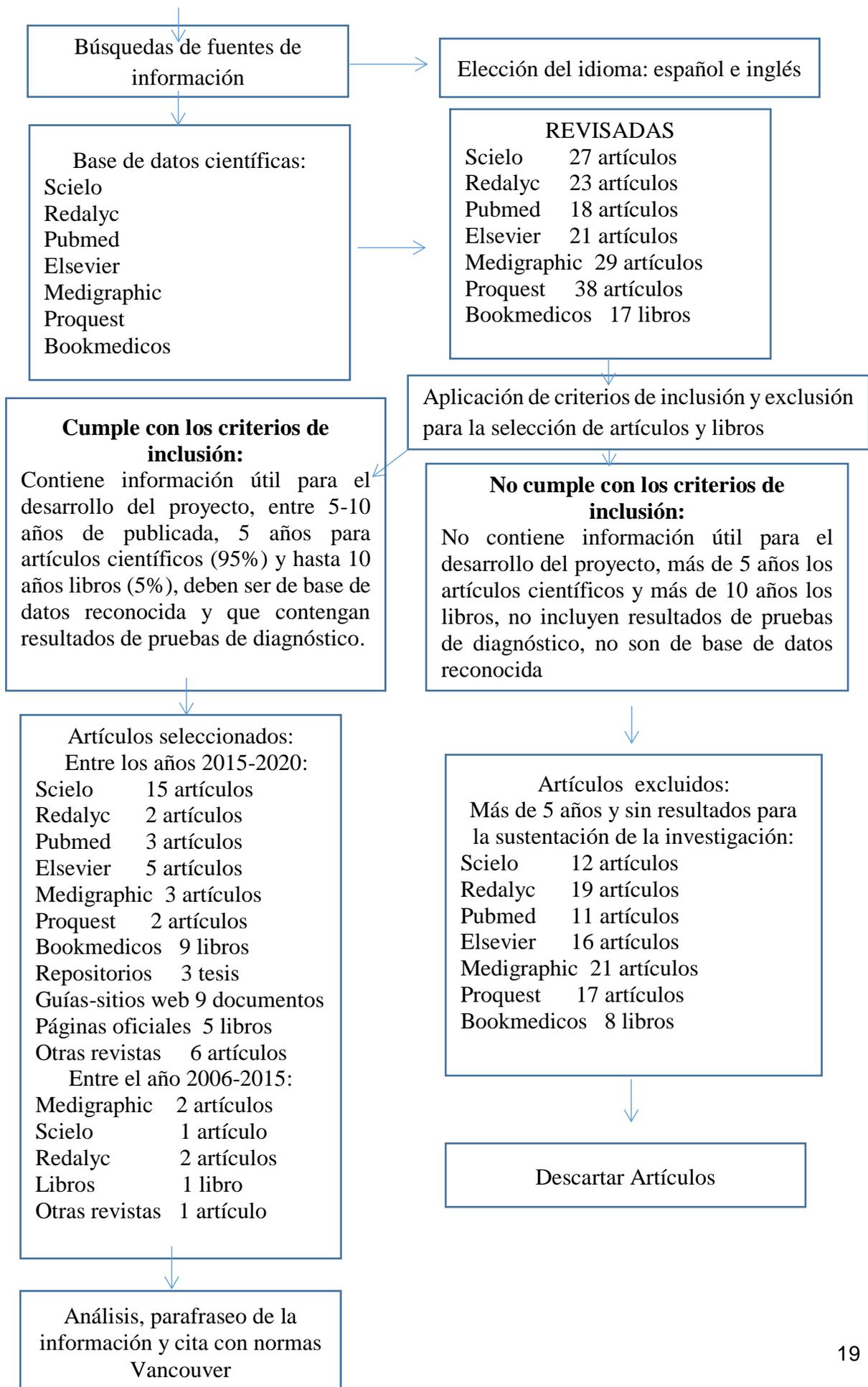
Además en esta investigación de revisión bibliográfica se utilizó documentos publicados en páginas oficiales como Organización Mundial de la Salud (OMS), Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), Ministerio de Salud Pública (MSP) y la Federación Internacional de Diabetes (FID).

Se tomaron una totalidad de 69 documentos entre revistas, repositorios de diferentes universidades, libros, guías y sitios web que permitieron la sustentación de la presente investigación. Todos los artículos, libros, tesis y guías de gran relevancia se registraron en el documento con sus respectivas citas y bibliografías de acuerdo al instructivo de la Universidad que fue en normas Vancouver.

Estrategia de búsqueda

Se describió la estrategia de búsqueda bibliográfica, para identificar los documentos o artículos que contiene información útil, siguiendo el diagrama de flujo que se muestra a continuación:





Capítulo III. DESARROLLO

De los artículos encontrados, 3 corresponde a revisiones bibliográficas o monografías, 16 a artículos originales. Cabe destacar que, aunque se consigue mucha información, en este trabajo hemos hecho énfasis en las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de la enfermedad: glucosa en ayunas y postprandial, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y glicemia al azar.

Con relación a las pruebas para el diagnóstico de la DM, Ferrer A, González D, Magaña D, Domínguez J ⁵¹ concluyeron que el test de tolerancia a la glucosa es una prueba de laboratorio de gran importancia y utilidad tanto para el diagnóstico como para el control y tratamiento de la Diabetes Mellitus; además indica la manera en que el organismo es capaz de metabolizar la glucosa para llevar a cabo las funciones del cuerpo.

La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social ⁵² resalta la importancia de realizar una curva de tolerancia a la glucosa en pacientes hipertensos y no solo la glucosa de ayuno para buscar la coexistencia de diabetes mellitus, lo que permitirá una mejor evaluación del riesgo general de estos pacientes, y la aplicación oportuna de medidas que reduzcan dicho riesgo. La curva de tolerancia a la glucosa también será importante para decidir la terapéutica antihipertensiva de los pacientes que es un factor de riesgo a padecer diabetes.

Herrera M y Cuellar J ⁴² concluyeron que la Prueba Oral a la Glucosa es un examen específico para dar un diagnóstico de Diabetes, pues en su estudio observó que éste método cuenta con una sensibilidad y especificidad de 100%. Mientras que la prueba de HbA1c presentó una especificidad elevada, pero con una sensibilidad baja, por ello no la recomiendan utilizarla como método diagnóstico. La hemoglobina glicosilada por su parte es muy utilizada para valorar el estado de compensación de los pacientes diabéticos, ayudando a llevar un control de su tratamiento para mejorar el estado de salud.

Pereira O, Silvia M, Rodríguez A, Nyera M, Chia M ³⁵, determinaron que la HbA1c es apta para la determinación de niveles de hiperglicemia crónica debido a que si es efectuada con el equipamiento y los estándares propuestos será precisa y confiable. Cuando la HbA1c sea de 6,5% o más se puede dar el diagnóstico de diabetes mellitus; en tal caso si se requiere de una confirmación se realizará una nueva prueba excepto si el paciente presenta síntomas más glicemias mayores de 200mg/dl; en caso de no poder efectuar la segunda prueba para confirmación, se recomiendan aplicar otros métodos como la glicemia en ayunas o la prueba

postprandial de 2 horas. Las personas con una hemoglobina glicosilada de 6% o más tienden a incrementar su riesgo de padecimiento.

Mientras que para Aschner M⁵³ y otros cols., destacaron a la HbA1c como método necesario de comprobación para el diagnóstico de DM. En su investigación realizada mostró que algunos pacientes presentaban diabetes con pruebas de tamizaje, en cambio la HbA1c, permitió descartar el diagnóstico en aquellos pacientes que no manifiestan la patología debido a que la hemoglobina glicosilada cuenta con una especificidad de 95,6%. Pero existe una desventaja de la HbA1c y se encuentra en la sensibilidad siendo solo del 51,8%. Se efectuará una prueba de tolerancia oral a la glucosa si en la prueba de tamizaje presenta un riesgo elevado y también si en el caso la HbA1c muestre un porcentaje menor de 6,5 % con la finalidad de validar el diagnóstico de diabetes.

Félix J⁵⁴ y otros colaboradores en su investigación diagnosticaron 40 casos de diabetes mellitus aplicando la HbA1c como método y utilizando el valor de 6,25%, se reportaron 33 casos con el valor de 6,35% y finalmente 19 casos usando el valor de 6,65% siendo este último dato, el más aproximado al número de casos presentados mediante la glucemia plasmática que fue una totalidad de 13 casos de diabetes el cual refleja una pequeña diferencia entre ambas que en comparación con los demás valores. En este estudio los investigadores buscaron un valor diferente al establecido de 6,5% para mejorar la precisión diagnóstica, por lo que escogieron al nuevo punto de corte (6,65%) disminuyendo la frecuencia de casos de diabetes.

Para Fuentes Andrea⁵⁵ consideraba que la hemoglobina glicosilada era una prueba que hace unos años atrás no se aplicaba para el diagnóstico de DM más bien su uso era destinada para el control en el seguimiento de pacientes con diabetes. Pero según estudios recientes determinaron que la HbA1c presenta mayor confianza en comparación con la glicemia media. Si el resultado se encuentra por debajo de los valores de referencia, por encima del 15% o si no concuerda con el resto del análisis se deberá repetir la prueba de HbA1c pero será necesario realizar otra prueba con el fin de evitar factores que influyan en el resultado como las hemoglobinopatías.

De igual manera Múnica y otros colaboradores⁵⁶ en su artículo, presentó los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la HbA1c frente a la glicemia plasmática en ayunas (GPA) en distintos puntos de corte iniciando de 6,0 % hasta 6,7 % (Ver tabla 1).

Se observó que un 7,8 % de pacientes se encontraba en el rango de diabetes; en cambio con la GPA se hallaron 4,6 % de diabéticos. Según los resultados la prueba HbA1c ayuda en el diagnóstico de diabetes y también en los que presentan riesgo de padecerla pues este método cuenta con sensibilidad y especificidad alta que ayuda a la detección temprana.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la HbA1c frente a la glicemia plasmática en ayunas para la detección de diabetes

HbA _{1c} %	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %
6,0	85,1	80,1	17,2
6,1	83,0	85,8	22,0
6,2	83,0	89,6	27,9
6,3	80,9	91,9	32,5
6,4	78,7	93,8	38,1
6,5	72,3	95,4	43,0
6,7	66,00	97,0	51,7

Fuente de tabla: Múnera I, Restrepo M, Gómez M, Mesa D, Ramirez B. Hemoglobina glicosilada A1c vs. glicemia plasmática en ayunas ⁵⁶.

Mientras que para González R y otros colaboradores ⁵⁷, en su estudio mostró la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de glicemia en ayunas y HbA1c para el diagnóstico de un diabético, prediabético y no diabético, donde se obtuvo que en las tres categorías la glicemia en ayunas obtuvo mejores valores (Ver tabla 2). En caso prediabetes la HbA1c no se recomienda por presentar una baja sensibilidad y especificidad.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad de la glicemia en ayunas y HbA1c para el diagnóstico del estado glucémico

	Diabético			
	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Glucemia	71,4	97,8	78,9	96,7
HbA1c	42,1	97,8	66,7	94,1

Fuente de tabla. González R, Yoanka I, Fernández L, Ponce I, Rivero M, Jorin N. Hemoglobina glicosilada en el diagnóstico de diabetes ⁵⁷.

En el estudio de Vargas E ⁵⁸ y cols., determinaron que la hemoglobina glicosilada en una muestra capilar resultó con una sensibilidad de 50% y una especificidad del 95%, de igual

manera con la medición venosa se obtuvo una sensibilidad del 50% y especificidad de 90%, lo que indica que la hemoglobina glicosilada en ambas mediciones no se recomienda su uso en el diagnóstico de la diabetes por presentar una sensibilidad intermedia.

En el artículo realizado por Mauro ⁵⁹ mencionó la importancia de los análisis basadas en la metabolómica pues estos ayudarían a la detección temprana de problemas con su hábito de vida considerados como predictores de la prediabetes o riesgo de DM tipo 2, que en comparación con los demás métodos comunes de glicemia como son: la glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina A1c, test de intolerancia oral a la glucosa que generalmente incrementan tardíamente de acuerdo al avance de la enfermedad.

Diabetes gestacional

Con relación al diagnóstico de diabetes gestacional Frías J ⁴⁷ y otros cols., mencionaron que existen dos métodos: primero, en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 2 horas con 75g de glucosa, y de dos pasos, con una prueba de tamizaje con 50g de glucosa y una PTOG con 100g de glucosa. Afirmaron que existió la tendencia a aplicar el método de un solo paso como método diagnóstico para DMG (Diabetes mellitus gestacional) por presentar superioridad tanto en costo como efectividad, también de predicción de resultados perinatales adversos y la factible realización de la prueba.

Para la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo ⁴⁹ mencionaron que en el estado prenatal, se realiza la determinación de glicemia en ayunas, hemoglobina A1c o una glicemia aleatoria, para la detección rápida de las pacientes con diabetes no reconocida y empezar su tratamiento. Si la glicemia basal es igual o superior de 92 mg/dl pero inferior de 125 mg/dl, se habla de diabetes gestacional pero si el resultado de la glicemia basal indica inferior de 92 mg/dl, se realizará posteriormente el test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g. Recomiendan el uso de un solo paso.

Vigil G y Olmedo J ⁶⁰ en su artículo mencionan que en el caso de presentar factores de riesgo, debe practicarse las pruebas en busca de diabetes gestacional o a su vez el tamizaje debe efectuarse entre las semanas 24 y 28 de gestación. Determinó que el estudio HAPO (*Hyperglycemia and adverse Pregnancy Outcome*) estableció la estrategia un solo paso, para el diagnóstico de diabetes gestacional mediante la curva de los 75 gramos, sin importar la elevación de las frecuencias de casos de diabetes.

Para Medina E ⁴⁸ y otros cols., coincidieron también que en pacientes embarazadas son importante los factores de riesgo. El cribaje se realizará en el primer control del embarazo utilizando la glicemia en ayunas o glicemia al azar para el diagnóstico rápido de diabetes pregestacional si se aplica antes de la semana 24 y si en caso se tratara de diabetes gestacional se ejecutará el test de tolerancia oral a la glucosa de un solo paso después de las 24 semanas.

En el artículo realizado por López K y Gutiérrez M ⁶¹, no justificó la realización de un examen a mujeres durante en el primer trimestre si éstas pacientes carecen de factores de riesgo; pero si se podrá efectuarse la prueba de tolerancia oral a la glucosa si se encuentra entre las semanas 24 y 28 de gestación. Si en el primer trimestre la glicemia en ayunas resulta igual o superior a 92 mg/dl se considerará diabetes gestacional, pero si el valor es igual o mayor a 126 mg/dl se trata de diabetes mellitus tipo 2. Si es obesa, con glucosuria, antecedente de síndrome de ovario poliquístico, DG o macrosomía se realizará la PTOG con 75 g presenta mayor riesgo.

De igual forma para Font K ⁶², concluyó que la glicemia en ayunas como una prueba específica y única para el diagnóstico de la diabetes gestacional efectuada en el primer trimestre de embarazo por contar esta prueba con una sensibilidad razonable y con especificidad alta sobre todo en pacientes con un índice de masa corporal elevada que indica tanto sobrepeso y obesidad. Si los valores de glicemia en ayunas indica diabetes gestacional no es necesario realizar la curva de tolerancia a la glucosa en las semanas siguientes del embarazo. A las pacientes con un valor de glucosa en ayuno menor de 92 mg/dL en el primer trimestre deberá realizar una prueba diagnóstica de uno o dos pasos en las semanas 24 a 28 de la gestación.

De la misma manera Codina M, Corboy R y Goya M ⁶³ en su estudio consideran que en el primer trimestre de embarazo, mantendrán el tamizaje habitual conocido como O'Sullivan en las pacientes que presenten factores de riesgo. La finalidad del tamizaje es oportuno para la detección de diabetes franca o diabetes gestacional (DG) temprana (Ver tabla 3). Si no es posible efectuarse el test de tamizaje se puede optar por determinar los niveles de HbA1c, de glicemia en ayunas o de una glicemia al azar. En caso de utilizar la HbA1c y glicemia al azar, no es necesario realizar la curva de glicemia pues no necesita estar en ayunas para su realización.

Tabla 3. Diabetes franca y diabetes gestacional en el primer trimestre

	HbA1c	Glicemia basal	Glicemia al azar
Diabetes franca	≥ 6,5%	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Diabetes gestacional	≥ 5,9%	≥ 100 mg/dl	≥ 165-199 mg/dl

Fuente de la tabla. Codina M, Corboy R, Goya M. Actualización del diagnóstico de hiperglucemia gestacional durante la pandemia COVID-19. 2020 ⁶³.

Según Torres C, Vega Y, Vázquez V ⁶⁴ en su estudio a gestantes con un total de 144 con diagnóstico de DMG, donde 94 mujeres contaban con criterios de GAA (glucosa en ayunas alterada) y 50 con PTGa (prueba de tolerancia a la glucosa alterada). El grupo de GAA 3,19% de sus recién nacidos presentó malformaciones congénitas; el 5,3% presentó partos prematuros; el 3,6% de las mujeres necesitó inducción del parto; el 67% se realizó cesárea; el 18% superó el peso de 4000g; 4,3% presentó asfixia y 9,5% necesitó cuidados neonatales. Se comparó los resultados perinatales de las gestantes con GAA con los de gestantes que tuvieron glicemias en ayunas inferiores a 5,6 mmol/l, se encontró un alto de riesgo de presentar feto macrosómico; asfixia neonatal; inducción del parto y cesárea (Ver tabla 4).

Tabla 4. Distribución de las gestantes con glucosa en ayunas alterada según resultados perinatales

Resultados perinatales	GAA		PTGa	
	No.	%	No.	%
Malformaciones congénitas	3	3,19	2	4,0
Parto prematuro	5	5,3	4	8,0
Inducción para terminar el parto	4	3,6	2	4,0
Macrosomía	17	18,1	12	24,0
Asfixia neonatal	2	4,3	2	4,0
RN ventilados	5	5,3	1	2,0
Ingreso UCIN (unidad de cuidados intensivos)	9	9,5	3	6,0
Inducción del parto	41	43,6	25	50,0
Cesárea	58	67,1	30	60,0

Fuente de tabla. Torres C, Vega Y, Vázquez V. Glucemia en ayunas alterada versus prueba de tolerancia a la glucosa alterada. Resultados perinatales. 2019 ⁶⁴.

Según Díaz H ⁶⁵ y cols., en su investigación que realizó a 25 pacientes gestantes con diagnóstico de tolerancia a la glucosa potencialmente alterada (TGPA), presentaron dos o

más factores de riesgos obstétricos. En nueve pacientes sus glicemias en ayuna y postprandial en dos horas fueron anormales pero con perfiles glucémicos normales, estos aumentos fueron más considerables entre las 28 y 34 semanas.

La morbilidad fetal fue baja, dos pacientes presentaron parto pretérmino. El óbito fetal, macrosomía fetal y el CIUR representaron el 4%. Llegaron al término de la gestación 20 pacientes lo que representa un 80%. Hubo 18 pacientes con partos eutócicos (72%), 5 con partos por cesáreas (20%). El modo de comienzo del parto fue el espontáneo (44%), y de la inducción en 7 pacientes para un 24% (Ver tabla 5) ⁶⁵.

Tabla 5. Distribución de las gestantes con tolerancia a la glucosa potencialmente alterada según morbilidad fetal

Morbilidad fetal	Cantidad de gestantes	%
Parto pretérmino	2	8
Óbito fetal	1	4
Oligohidramios	1	4
Macrosomía	1	4
CIUR	1	4
Embarazo a término	20	80

Fuente de tabla. Díaz H, Rodríguez J, Risco F, Nápoles Y, Cabrera I, Quintero O. Manejo insulínico de la gestante con tolerancia a la glucosa potencialmente alterada. 2015 ⁶⁵.

Conocimiento sobre Diabetes

Cardona D ⁶⁶ y otros en su estudio, determinó el nivel de conocimientos sobre la diabetes mellitus de tipo 2, de los cuales 187 de las personas entrevistadas (53,4 %) era alto, en 135 (38,6%) medio y en 28 (8,0%) bajo. Más de 50 % de los pacientes entrevistados conocían acerca de la enfermedad que padecía. Concluyeron que las personas con diabetes mellitus de tipo 2 poseían suficiente información sobre su enfermedad, pero el nivel de cumplimiento terapéutico presentaba insuficiencias, por lo que se observó un pobre seguimiento hacia una práctica de estilos saludables, así como insuficientes práctica del autocuidado y la autorresponsabilidad.

Mientras que para Durruthy M ⁶⁷ y sus cols., mostraron que antes el nivel de información hacia los pacientes con respecto de la diabetes fue insuficiente, indicando que el mayor

porcentaje fueron destinados hacia una inadecuada práctica en el autocuidado de la salud personal en los pacientes ya diagnosticados (83,3%). Después de aplicar una charla acerca de la problemática se obtuvo mejores resultados sobre su conocimiento de diabetes. Según el análisis comparativo entre ambos grupos la variación fue notable pues la falta de conocimiento disminuía las posibilidades de autocuidado por lo que indica que hubo un gran impacto muy satisfactorio después de la intervención.

Según Villarreal ⁶⁸ y otros autores en su artículo realizado a base de los datos de las historias clínicas de 105 pacientes se encontró un número importante de pacientes de género masculino con diagnóstico de DM1, siendo la aparición más frecuente en menores de 10 años; además que de éstos el 66,2% de los pacientes no llevaban un buen control, reflejando la HbA1c elevada de 9,78% y más la glicemia de 243,21mg/dl. En ambos géneros se observó el mal control pero en cuestión de edad fue más notorio en los adolescentes que en los adultos. Además la mitad de los pacientes que presentaban DM1 contaban algún tipo de dislipidemia.

Mientras que para Villalta D ⁶⁹, en su estudio realizado a los pacientes con DM1, 28 de ellos pertenecían al género femenino mientras que 35 al masculino con mayor incidencia en los hombres. Los pacientes que presentaban la enfermedad constituían en su mayoría a niños y adolescentes comprendidos entre 11 a 18 años de edad, que corresponden a 31 pacientes y 20 pacientes fueron mayores de edad. De todos estos el 73% presentaban un inadecuado control, en cambio el restante llevaban un control óptimo. Con respecto a la dislipidemia, este denotó sobre todo en la mujeres con 75% mucho más que en el masculino.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que constituye un gran problema a nivel mundial causando complicaciones a largo plazo. En esta investigación de revisión bibliográfica efectuada mediante una minuciosa búsqueda de información en diferentes bases de datos científicas se encontró artículos actuales sobre las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de la diabetes mellitus entre las que destacan: glicemia en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glicosilada y la glicemia aleatoria. Todas estas son de gran importancia al momento de interpretar un diagnóstico de DM; así como también la presencia de los síntomas y los factores de riesgo.

Para el diagnóstico de la diabetes mellitus existen cuatro criterios: la glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl, glucosa postprandial de dos horas en prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) mayor o igual a 200 mg/dl, hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5% y por último la glicemia aleatoria mayor o igual a 200 mg/dl. Varios estudios afirman que la hemoglobina glicosilada es un método que presenta alta especificidad y baja sensibilidad en cuanto al diagnóstico del paciente con diabetes por lo que recomiendan su utilización como seguimiento en el tratamiento, sin embargo existen autores que presentan una postura contraria con valores de confianza de esta prueba para la aplicación en la evaluación de diabetes.

En la actualidad la diabetes tipo 2 es la forma más frecuente en la mayor parte de la población debido a que su aparición depende del estilo de vida y de los factores genéticos que influyen en el desarrollo de la enfermedad por ello es relevante el estudio sobre este problema de salud. Cabe mencionar que las mujeres embarazadas se incluyen dentro de este impacto mundial y su diagnóstico puede ser: de un solo paso realizada entre las semanas 24 a 28 de gestación mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa de dos horas con 75 g de glucosa y de dos pasos con una prueba de tamizaje con 50 g de glucosa anhidra y una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 g. de estos, según los estudios encontrados se estableció el enfoque de un solo paso como método diagnóstico para diabetes gestacional por su alta superioridad en costo y efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan M. Informe Mundial sobre la Diabetes [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [revisión 2016; citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>
2. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID [Internet]. Bruselas: Cavan D, Fernandes J, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S; 2015 [revisión 2015; citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF_Atlas_2015_SP_WEB_oct2016.pdf
3. García J. Compendio Estadístico 2016 [Internet]. Ecuador: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2016 [revisión 2016; citado el 04 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio%202016%20DIGITAL.pdf>
4. Carrera S. Registro Estadístico de Defunciones Generales, 2018. Quito: Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC); 2019.
5. Granda J. ANUARIO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA 1994 - 2016 ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES [Internet]. Quito: Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica MSP; 2017 [revisión 2017; citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: https://public.tableau.com/profile/vvicentee80#!/vizhome/cronicas_2014_0/ANUARIO
6. Amoroso A, Torres H, Salvador J, Hervas F. Diabetes tipo 2 y riesgo alto de adquirir diabetes [Internet]. Quito: Health Editor Cía. Ltda; 2017 [revisión 2017; citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.riobamba.co/wp-content/uploads/2017/04/LIBRO-DIABETES-Y-RIESGO-C-2.pdf>
7. Nivia G, Romero U, Dimaté E, Rodríguez D. Factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus tipo II en indígenas de Latinoamérica [Internet]. 2018 [citado el 5 de Agosto de 2020]; 20(37): 41-82. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/2390/239059816003/239059816003.pdf>
8. Franch J, Lloveras A, Piulats N. Guía práctica de las Insulinas [Internet]. Barcelona: Menarini Diagnostics; 2017 [revisión 2017; citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.solucionesparaladiabetes.com/biblioteca/guias/GUIA_INSULINAS_Menarini-Diagnostics.pdf

9. Fernández M, Santiago A, Moreno A, Caramiñana F, López F, Jimenez S, Seguí M. Guías Clínicas. Diabetes mellitus [Internet]. Baladona: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; 2015 [revisado 2015; citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
10. Díez B. Curso básico sobre diabetes. Tema 1. Clasificación, diagnóstico y complicaciones [Internet]. 2016 [citado el 5 de Agosto de 2020]; 30(1): 36-43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932416474630>
11. Guven S, Kuenzi Julie, Matfin G. Fisiopatología. Enfermedad un enfoque conceptual Porth. 7a. edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
12. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* [Online] 2016 [cited 2020 August 17]; 174(2): R43-R51. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0378>
13. Sanzana G, Durruty Pilar. Otros tipos específicos de diabetes mellitus [Internet]. 2016 [citado el 5 de Agosto de 2020]; 27(2): 160-170. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864016300050>
14. Martínez F, Pardo J, Riveros H. Bioquímica de Laguna y Piña. 8va edición. México: El Manual Moderno; 2018.
15. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Online]. Ginebra: World Health Organization; 2019 [cited 2020 August 17]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>
16. Gutiérrez C, Roura A, Olivares J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Internet]. 2017 [citado el 5 de Agosto de 2020]; 153: 214-28. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
17. Aguilar C, Estradas J. Fisiología de los sistemas endocrino y digestivo [Internet]. México: Editorial el Manual Moderno; 2019 [revisión 2019; citado el 5 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/?s=Fisiologia+de+la+insulina>
18. Hall J, Guyton A. Fisiología médica [Internet]. Barcelona: Gea Consultoría Editorial S.L.; 2016 [revisión 2016; citado el 5 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/?s=fisiologia+medica>

19. Santamaría C, Roncero CC. INSULINA. FUNCIÓN FISIOLÓGICA Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS [Internet]. Madrid: Universidad Complutense; 2016. [revisión 2016; citado el 5 de Agosto de 2020]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CRISTIAN%20SANTAMARIA%20DUQUE.pdf>
20. Copenhaver M, Hoffman R. Diabetes tipo 1: ¿dónde estamos en 2017? [Internet]. 2017 [citado el 5 de Agosto de 2020]; 6(4): 359-364. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682377/>
21. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson B, Jacobsen L, Schatz D, Lernmark Ake. Diabetes mellitus tipo 1 [Internet]. 2017 [citado el 5 de Agosto de 2020]. Disponible: <https://www.nature.com/articles/nrdp201716>
22. Kasper D, Hauser S, Larry J, Faud A, Longo D, Loscalzo J. Principios de la medicina interna [Internet]. México: McGRAW HILL INTERAMERICANA; 2016 [revisión 2016; citado el 10 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/harrison-principios-de-medicina-interna-autoevaluacion-y-repaso/>
23. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9na edición. Barcelona: Elseiver España; 2017.
24. Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas [Internet]. 2013 [citado el 5 de Agosto de 2020]; 21(3): 98-106. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
25. Kahaly G, Hansen M. Revisiones de autoinmunidad [Internet]. 2016 [citado el 6 de Agosto de 2020]; 15(7): 644–648 Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997216300441>
26. Cefalu W. Standards of medical care in diabetes [Online]. USA: American Diabetes Association officers; 2017 [revised 2017; cited 2020 August 15]. Available from: [<https://booksmedicos.org/standards-of-medical-care-in-diabetes-2017/>]
27. Pérez I. Diabetes mellitus [Internet]. 2016 [citado el 6 de Agosto de 2020]; 152(1): 50–5. Disponible: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_050-055.pdf
28. Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors and Primary Prevention Trials for Type 1 Diabetes. *Int J Biol Sci* [Online]. 2013 [cited 2020 July 4]; 9(7): 666-679. Available from: <https://www.ijbs.com/v09p0666.pdf?v=1597941969>

29. Martínez J. Guía de actualización en Diabetes [Internet]. 2015 [citado el 4 de julio de 2020]. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:6uDEhCzyNnAJ:https://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P3.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=ec> 24
30. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). *Aten Primaria* [Internet]. 2016 [citado el 4 de julio de 2020]; 48(5):325-336. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877822/> 25
31. Lerche O. Diabetes symptoms: Warning signs of type 1 and type 2 diabetes. *Express [Online]*. 2017 [cited 2020 August 4]. Available from: <https://search.proquest.com/docview/1940682323?accountid=36757>.
32. Flores J, Aguilar F. Diabetes mellitus y sus complicaciones. La epidemiología, las manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1 y 2. Diabetes gestacional. *Medigraphic* [Internet]. 2006 [citado el 4 de Julio de 2020]; 5(2): 139-151. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn062e.pdf>
33. Deibe I. Diabetes symptoms: What is the difference between type 1 and type 2 diabetes symptoms? *Express [Online]*. 2020 [cited 2020 August 4]. Available from: <https://search.proquest.com/docview/2363582947?accountid=36757>.
34. Dudzinska N. Diabetes gestacional [Internet]. Webconsultas: Prodefen plus; 2020 [citado el 5 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/embarazo/complicaciones-del-embarazo/sintomas-de-la-diabetes-gestacional>
35. Pereira O, Silvia M, Rodríguez A, Neyra R, Chia M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. *Revista Medisan* [Internet]. 2015 [citado el 4 de Julio de 2020]; 19(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000400012
36. Aguilar C. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Basada en Evidencia [Internet]. México: Permanyer; 2019 [revisión 2019; citado el 4 de Julio de 2020]. Disponible en: http://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
37. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2017 [revisión 2017; citado el 4 de Julio de 2020]. Disponible en:

https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf

38. Castañeda K. Glicemia en ayunas y su correlación con la HbA1c y fructosamina, en gestantes con y sin diabetes mellitus gestacional [Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017 [citado el 4 de Agosto de 2020]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/10772/Castaneda_tk.pdf?sequence=1&isAllowed=y
39. Pagana K, Pagan T. Laboratorio clínico. Indicaciones e interpretación de resultados [Internet]. México: Editorial El Manual Moderno; 2015 [revisión 2015; citado el 4 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/?s=laboratorio+clinico>
40. Prado G. ¿Cómo se diagnostica la Diabetes? [Internet]. Costa Rica; 2019. [citado el 6 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://santateresacr.com/como-se-diagnostica-la-diabetes/>
41. Ruiz G, Ruiz A. Fundamentos de Interpretación Clínica de los Exámenes de Laboratorio. 3ª edición. México: Editorial Médica Panamericana, 2017.
42. Herrera M, Cuellar J. Detección del riesgo de diabetes a través de la hemoglobina glicosilada hba1c y la prueba de tolerancia oral a la glucosa1 [Internet]. 2015 [Citado el 4 de Agosto de 2020]; (15): 30-37. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S8888-88882015000200006&script=sci_arttext&tlng=en
43. Parra E, Martínez J. Interpretación de los análisis en la diabetes mellitus. Actualización en Medicina de Familia [Internet]. 2019 [Citado el 4 de Julio de 2020]; 15(2): 91-96. Disponible en: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2386
44. Prieto J, Yuste J. La clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de los síndromes cuadro biológico de las enfermedades [Internet]. España: Gea Consultoría Editorial; 2015 [revisión 2015; citado el 4 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/?s=la+clinica+y+el+laboratorio>
45. Lozano C. Examen general de orina: una prueba útil en niños. [Internet]. 2017 [Citado el 7 de Agosto de 2020]; 64(1): 91-98. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v64n1/v64n1a19.pdf>
46. Hayes J. Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento [Internet]. 2015 [Citado el 19 de Agosto de 2020]; 54(1): 18-23. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n1/v54n1_a05.pdf

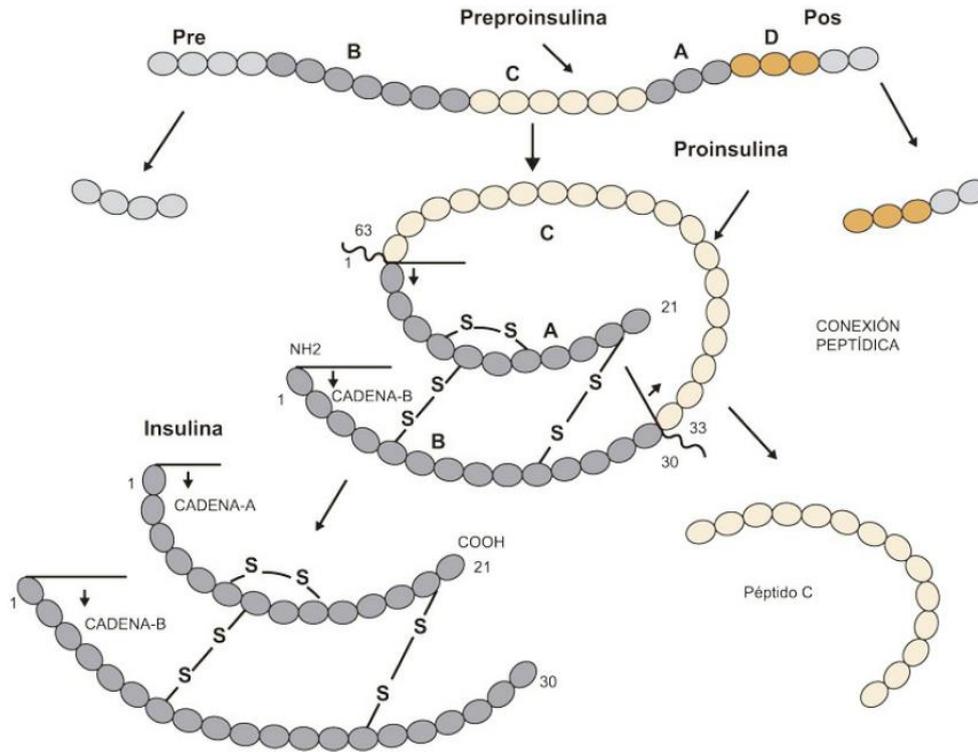
47. Frías J, Pérez C, Saavedra D. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas [Internet]. 2016 [Citado el 13 de Agosto de 2020]; 64(4): 769-75. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v64n4/0120-0011-rfmun-64-04-00769.pdf>
48. Medina E, Sánchez A, Hernández A, Martínez M, Jiménez F, Serrano I, Maqueda A, Islas D, Cruz M. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención [Internet]. 2017 [Citado el 7 de Agosto de 2020]; 33(1): 137-47. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100091
49. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela y Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Manual Venezolano de Diabetes Gestacional [Internet]. 2016 [Citado el 12 de Agosto de 2020]; 14(1): 56-90. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375545154007.pdf>
50. Iglesias R, Barutell R, Artola S, Serrano, Rosario. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. Revista Diabetes care [Internet]. 2014 [Citado el 4 de Julio de 2020]; 05(2): 1-24. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/ADA.2014.esp.pdf>
51. Ferrer A, González D, Magaña D, Domínguez J. La Prueba de Tolerancia a la Glucosa y su valor diagnóstico en los estudiantes de Bioanálisis clínico [Internet]. 2019 [Citado el 28 de Agosto de 2020]. Disponible en: <http://edumedholguin2019.sld.cu/index.php/2019/2019/paper/viewFile/123/277>
52. Rubio A, Rodríguez L, Lozano J, Vargas G, et al. Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos [Internet]. 2014 [Citado el 28 de Agosto de 2020]; 52(4): 404-407. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745483012.pdf>
53. Aschner M, Muñoz O, Girón D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años [Internet]. 2016 [Citado el 12 de Septiembre de 2020]; 47(2); 109-131. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28346453009.pdf>
54. Félix J, Gómez B, et al. Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México [Internet]. 2018 [Citado el 12 de Septiembre de 2020]; 34(2); 196-203. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662018000200004&script=sci_arttext

55. Fuentes A. ¿Puede la determinación de la hemoglobina glicosilada emplearse para el diagnóstico de la diabetes mellitus? Universidad de Salamanca [Internet]. Salamanca; 2019. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/139560/TFG_FuentesGordillo_DeterminacionHemoglobinaGlicosilada.pdf?sequence=1&isAllowed=y
56. Múnera I, Restrepo M, Gómez M, Mesa D, Ramirez B. Hemoglobina glicosilada A1c vs. glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico [Internet]. 2011 [Citado el 28 de Agosto de 2020]; 13(6); 980-989. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/rsap/2011.v13n6/980-989/es>
57. González R, Yoanka I, Fernández L, Ponce I, Rivero M, Jorin N. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en exámenes médicos preventivos [Internet]. 2015 [Citado el 29 de Agosto de 2020]; 44(1); 50-62. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v44n1/mil07115.pdf>
58. Vargas E, Gómez J, Conde J. Medición de la hemoglobina glucosilada capilar como tamizaje en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. 2014 [Citado el 10 Setiembre de 2020]; 30: 538-545. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52509>
59. Mauro I, López S, Vilar Elena, García B, Blumenfeld J. Detección de la alteración del metabolismo glucídico y resistencia a la insulina en una muestra piloto infantil: Aproximación metabólica [Internet]. 2019 [Citado el 28 de Agosto de 2020]; 21(3); 191-197. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v21n3/2389-7066-reus-21-03-191.pdf>
60. Vigil G, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales [Internet]. 2017 [Citado el 30 de Agosto de 2020]; 85(6): 380-390. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2017/gom176g.pdf>
61. López K, Gutiérrez M. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana [Internet]. 2017 [Citado el 28 de Agosto de 2020]; 85(2): 116-124. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v85n2/0300-9041-gom-85-02-00116.pdf>
62. Font K, Marcial A, Becerril J. Validez de la glucemia en ayuno como prueba diagnóstica para diabetes gestacional durante el primer trimestre del embarazo [Internet]. 2018 [Citado el 28 de Agosto de 2020]; 86(4): 233-238. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412018000400233&script=sci_arttext

63. Codina M, Corboy R, Goya M. Actualización del diagnóstico de hiperglucemia gestacional durante la pandemia COVID-19 [Internet]. 2020 [Citado el 10 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236733/>
64. Torres C, Vega Y, Vázquez V. Glucemia en ayunas alterada versus prueba de tolerancia a la glucosa alterada. Resultados perinatales. Cienfuegos, 2016 [Internet]. 2019 [Citado el 28 de Agosto de 2020]; 17(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v17n3/1727-897X-ms-17-03-350.pdf>
65. Díaz H, Rodríguez J, Risco F, Nápoles Y, Cabrera I, Quintero O. Manejo insulínico de la gestante con tolerancia a la glucosa potencialmente alterada [Internet]. 2015 [Citado el 29 de Agosto de 2020]; 19(1): 11-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000100004
66. Cardona D, Borges D, Cala J, Mora G, Rodríguez A. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en un área de salud [Internet]. 2018 [Citado el 4 de Agosto de 2020]; 22(7): 522-539. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700522
67. Durruthy M, Medina Z, Vega J, Elias Y, Durruthy A. Autocuidado de la salud diabetológica en adultos mayores del Policlínico Docente “Marcio Manduley Murillo”, La Habana 2018 [Internet]. 2018 [Citado el 31 de Agosto de 2020]; 98(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000600689&lang=es
68. Villarreal Y, Briceño Y, Paoli M. DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA [Internet]. 2015 [Citado el 1 de Septiembre de 2020]; 13(1): 33-47. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375540236005.pdf>
69. Villalta D, Briceño Y, Miranda T, Abbate M, Hernández G, Paoli M. Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela [Internet]. 2017 [Citado el 1 de Septiembre de 2020]; 15(2): 86-97. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375552816004.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1. Estructura de la preproinsulina, proinsulina e insulina.



Fuente: Aguilar C, Estradas J. Fisiología de los sistemas endocrino y digestivo. México: Editorial el Manual Moderno; 2019 ¹⁷.

ANEXO 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus.

	Normal	"Prediabetes"		Diabetes Mellitus
		Glucemia de ayuno alterada (GAA)	Intolerancia a la glucosa (IGA)	
Glucemia de ayuno	<100 mg/dL	100 – 125 mg/dL	No aplica	≥ 126 mg/dL
Glucemia 2 horas poscarga	<140 mg/dL	No aplica	140 – 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glucosilada A1c	<5.7%	5.7 – 6.4 %		≥ 6.5 %

Fuente: Aguilar C. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Basada en Evidencia. México: Permanyer; 2019 ³⁶.

ANEXO 3. Interpretación de la glicemia en la PTOG.

INTERPRETACIÓN DE LA GLICEMIA EN AYUNAS Y EN LA PTOG	
100-125 mg/dl	Glucosa en ayunas alterada
140-199 mg/dl luego de las dos horas de post carga de glucosa	Intolerancia alterada a la glucosa (ITG)
Igual o mayor a 200 mg/dl	Diabetes Mellitus (DM)

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2017 ³⁷.