

**UNIVERSIDAD POPULAR AUTONOMA DEL  
ESTADO DE PUEBLA**

CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSTGRADOS

LABORATORIOS RUIZ

**QUANTOSE RI® EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES  
MELLITUS. ESTUDIO COMPARATIVO CON LAS TECNICAS  
DIAGNOSTICAS ACTUALES**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
CIENCIAS DEL LABORATORIO CLINICO

PRESENTA:

**VÍCTOR HUGO SÁNCHEZ CHIMEU**

ASESOR

**DR. JAIME FRAGOSO FLORES**

FEBRERO 2020



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>9</b>
<b>DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>9</b>
<i>DIABETES MELLITUS TIPO 1</i> .....	9
<i>DIABETES MELLITUS TIPO 2</i> .....	11
<i>DIABETES MELLITUS GESTACIONAL</i> .....	12
<i>OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES</i> .....	14
<i>PREDIABETES</i> .....	17
<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>19</b>
<b>PRUEBAS PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES</b> .....	<b>21</b>
<i>MEDICIÓN DE GLUCOSA</i> .....	22
<i>TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA</i> .....	24
<i>HEMOGLOBINA GLICADA</i> .....	26
<b>METABOLÓMICA</b> .....	<b>32</b>
<i>QUANTOSE RI®</i> .....	35
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>36</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>36</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
<b><u>RESULTADOS</u></b> .....	<b>39</b>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	<b>47</b>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>49</b>
<b><u>REFERENCIAS</u></b> .....	<b>50</b>

## **Dedicatoria**

A Dios

Por iluminar mi camino y guiarme hasta el día de hoy.

A mi Familia

Mis padres, María del Carmen y Héctor Francisco, mi inspiración, mi ejemplo a seguir, mis motores, este también es resultado de su esfuerzo.

A mis hermanos, Eduardo, Carmen, Jorge y Javier; por estar ahí.

A mis amigos, compañeros, maestros y mentores

A todos los que me apoyaron a cumplir esta meta.

Todo lo puedo en cristo que me fortalece.

***La ciencia está compuesta de errores, pero son estos los pasos que  
conducen hacia la verdad.  
Julio Verne***

## **Agradecimientos**

Gracias a Dios por darme la vida, la fuerza y la voluntad para seguir preparándome y superándome.

Agradezco a mis padres que siempre me han acompañado en este viaje, gracias por ser el ejemplo siempre fuerte, siempre atentos y sobre todo siempre dándonos su amor, también agradezco a mis hermanos, los amo familia.

Es difícil llegar a una ciudad nueva sin conocer a nadie, pero desde que nos conocimos se fue forjando la amistad y sin darse cuenta le daban alegría a mis días lejos de casa, mis amigos, mis hermanos Edwin, Marianita, Mario, Cristi. Créanme sin ustedes la estancia en esta ciudad no hubiera sido tan amena Fernanda y Santiago. También a quienes han estado en los momentos felices y momentos difíciles Gaby, Adán, Alin, Miguel, Fermín, Adriana, Lalo, Isai, Gilda.

Agradezco a mis amigos los cuales me apoyaron a salir de mi zona de confort y aventarme hacia el reto que hoy termina. El tiempo pasa y nunca para, pero a pesar de los años, de los caminos que cada quien ha tomado, cada que nos vemos es como regresar en el tiempo y ser los mismos de cuando nos conocimos. Gracias Oswin, Perla, Ángel, Pablo, Mary Mtz, Ricardo, Salas, Yesenia, Dulce, Mary F, Glenda, Chukin, Karla, Anita (ya no te daré lata con el SAT), Reyna, Gabriel, Alex, Mario, Sharon, Fere, Ferri. Podría llenar toda la hoja con nombres y sé que faltarían, pero ustedes saben que los quiero y agradezco su amistad.

A los maestros, doctores y compañeros que con sus enseñanzas pude lograr el conocimiento necesario para superarme, a los doctores, Guillermo, Marín, Sanchez y especialmente a la Dra. Alma y Dr. Frago por los consejos, enseñanzas y apoyo, además de agradecer por ser parte de la realización de esta tesis.

El enseñar con el ejemplo es una característica que no todos poseen, por eso agradezco lo que nos enseñó a lo largo de estos años y la manera de enseñarnos desde un punto de vista científico, pero la vida es un instante y eso también fue una enseñanza que dejo, por eso le agradezco Dr. Alejandro Ruiz Argüelles.

## RESUMEN

**Introducción.** La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos con grado variable de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. En México la DM tipo 2 (DMT2) se encuentra entre las primeras causas de morbilidad, la proporción de adultos diagnosticados con DM es de 9.2%. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha publicado criterios para el diagnóstico de dicha enfermedad utilizando para ello pruebas de laboratorio como son glucosa en ayunas (>126 mg/dl), hemoglobina glicada (>6.5%) y prueba de tolerancia oral a la glucosa a dos horas (>200mg/dl). Los avances en la investigación en ciencias ómicas han permitido el desarrollo de marcadores metabólicos para uso clínico, un ejemplo de ello es la prueba Quantose RI® (QRI®) desarrollada por la empresa Metabolon®, en la cual se obtiene un algoritmo de relación entre metabolitos de ácidos grasos (ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico, 1-linoleiglicerolfosfolina y ácido oleico) e insulina, y cuyo objetivo es ser un indicador temprano de resistencia a la insulina. QRI® es una prueba que cumple con los requisitos declarado por CLIA (Enmiendas de mejora para el laboratorio clínico, por sus siglas en inglés) y por el Colegio Americano de Patólogos (CAP), validada y comparada con la prueba estándar de oro para la resistencia a la insulina la pinza hiperinsulinémico-euglucémico, y que, a diferencia de las técnicas diagnósticas actuales, no utiliza variables glucémicas para definir el estado clínico del paciente. Obtener un intervalo de QRI® para el diagnóstico de DMT2 le daría al clínico la capacidad de identificar pacientes con prediabetes y diabetes en una misma prueba, permitiendo un diagnóstico e intervención oportuna.

El objetivo de esta investigación es comparar el índice QRI® con las pruebas diagnósticas actuales y evaluar su utilidad en este contexto clínico.

**Metodología.** Se llevó a cabo un estudio comparativo retrospectivo en el que fueron revisados resultados de pacientes que acudieron a

Laboratorios Clínicos de Puebla, entre agosto 2016 y marzo 2019, y que se practicaron análisis simultáneos de los estudios de glucosa en ayunas, hemoglobina glicada, prueba de tolerancia oral a la glucosa y Quantose RI®. El intervalo de edad fue de 18 a 74 años, con una relación de 1:4.4 hombres/mujeres. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de acuerdo a los criterios de la ADA publicados en el 2019, y estos son: Diabéticos (DM), Prediabéticos (PDM) y pacientes sin diabetes (SDM). Se realizó un análisis de varianza con base a la estimación de desvío estándar y media aritmética de los valores obtenidos en cada grupo de pacientes. Para la comparación entre grupos se empleó la herramienta estadística T de Students.

**Resultados y discusiones.** Se analizaron un total de 91 pacientes que cumplieran con los criterios de selección para la investigación, la distribución de los 3 grupos fue la siguiente SDM con 16 integrantes y una media aritmética para QRI® de 49 ( $\pm 7.95$ ); PDM con 69 integrantes y una media aritmética de 80.4 ( $\pm 7.8$ ); y el grupo DM conformado por 6 integrantes, diagnosticados clínicamente con DMT2, con una media aritmética de 95.4 ( $\pm 7.3$ ). Se observó que en valores superiores a 97 solo se encontraban pacientes DM, así mismo se observó que las medias aritméticas eran aparentemente diferentes, lo cual se confirmó mediante el análisis estadístico donde se observó que las poblaciones tienen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusiones.** Se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias aritméticas de cada grupo, esto nos abre el camino para la determinación de un valor en el cual los pacientes que se encuentren superior a este se podrían diagnosticar con DM, sin embargo es necesario repetir los estudios en una población con mayor números de integrantes para confirmar lo reportado en el presente trabajo utilizando herramientas como la curva ROC y el índice Youden y determinar de manera puntual la sensibilidad y especificidad clínica al diagnóstico de la enfermedad.

## **INTRODUCCIÓN.**

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), son el resultado de la combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales en la población, las cuales, representan uno de los mayores retos de salud a nivel mundial en el siglo XXI ya que se presentan en todo el mundo, aunque sus repercusiones son particularmente graves en los países donde sus ingresos son bajos y medios. Si no se adoptan medidas con basen en datos probados el costo humano, económico y social de las enfermedades no transmisibles; crecerán y superarán la capacidad de los países para enfrentarlo<sup>1</sup>.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la mortalidad producida por ECNT es de 40 millones de personas cada año, esto equivale al 71% de las muertes producidas en el mundo; cada año 15 millones de personas mueren entre los 30 y 69 años de edad, más del 75 % de estas ocurren en países de ingresos medios-bajos<sup>1, 2</sup>.

Del total de las muertes prematuras ocasionadas por las ECNT el 80% se reparten entre enfermedades cardiovasculares el cual es el causante de la mayoría de las muertes (17,7 millones cada año) seguido del cáncer (8,8 millones), patologías respiratorias (3,9 millones) y la DM (1,6 millones)<sup>2</sup>.

La DM es probablemente una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre incluso se puede encontrar información en manuscritos egipcios de hace unos 3000 años<sup>15</sup>. Actualmente es una de las epidemias que acosa al mundo, se estima que en 2014 aproximadamente 422 millones de adultos en el mundo tenían diabetes, frente a los 108 millones presentados en 1980; en el 2012 provocó 1.5 millones de muertes per se<sup>2, 3</sup>.

La DM se conoce como el conjunto de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia.<sup>4</sup> La clasificación de DM engloba diversos tipos, que son el resultado de diversos factores genéticos-hereditarios y factores ambientales. Dentro de estos destacan dos formas principales; Diabetes Mellitus tipo I (DMT1), que consiste en deficiencia en la producción de insulina y Diabetes Mellitus tipo 2

(DMT2) que es un grupo heterogéneo de trastornos con grado variable de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. En México la DMT2 se encuentra entre las primeras causas de morbimortalidad, la proporción de adultos diagnosticados con DM es de 9.2%.

La ADA ha publicado criterios para el diagnóstico de DMT2 utilizando para ello pruebas de laboratorio como son glucosa en ayunas (>126 mg/dl), hemoglobina glicada (>6.5%) y prueba de tolerancia oral a la glucosa a dos horas (>200mg/dl)<sup>5</sup>. De esta manera hacer un diagnóstico oportuno para un tratamiento y control eficaz de dicha enfermedad.

La investigación en el ámbito de la salud tiene como propósito ahondar en el conocimiento de la enfermedad para establecer estrategias de prevención y tratamiento en este contexto los avances en las disciplinas ómicas han sido piezas claves para el desarrollo de nueva y sofisticada tecnología, permitiendo secuenciar el DNA (genómica), cuantificar la expresión génica (transcriptómica) y conociendo las características y concentraciones de proteínas (proteómica) y metabolismos (metabolómica) de esta manera creando biomarcadores de uso clínico<sup>5</sup>. La metabolómica se conoce como el estudio y comparación de metabolomas, es decir el estudio de todos los metabolitos que conforman una célula, tejido u organismo en determinado momento, para llevar a cabo el análisis de estos metabolitos se emplea el uso de técnicas cromatográficas como es el uso de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés)<sup>7</sup> un ejemplo de estos biomarcadores es el índice Quantose RI® desarrollada por la empresa Metabolon®, el cual reporta un índice, calculado mediante un algoritmo de relación entre metabolitos de ácidos grasos (ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico, 1-linoleiglicerolfosocolina y ácido oleico) e insulina, cuya interpretación tiene el objetivo de ser un indicador temprano de resistencia a la insulina<sup>8</sup>.

El Índice Quantose RI® es una prueba regulada bajo los requisitos de CLIA y el CAP, validada con el estándar de oro para la resistencia a la insulina la pinza hiperinsulinémico-euglucémico como un indicador de resistencia a insulina<sup>7</sup>, sin embargo, no se encuentra reportada

información en la literatura sobre el desempeño de la prueba en el diagnóstico de DMT2, hasta donde el autor tiene conocimiento; de poder encontrar un valor el cual identifique a un paciente como diabético permitiría al médico tener una prueba en la cual no solo hacer la identificación de resistencia a la insulina, sino además poder identificar de una manera temprana a pacientes con DM de esta manera hacer intervenciones tempranas. El objetivo de esta investigación fue evaluar el índice QRI® con pruebas diagnósticas actuales y para conocer su utilidad en este contexto clínico

## **MARCO TEÓRICO**

### **Diabetes Mellitus.**

Los trastornos del metabolismo que comparten el fenotipo de la hiperglicemia se clasifican en las siguientes categorías generales:

#### ***Diabetes mellitus tipo 1***

Es una patología crónica en la que existe una destrucción selectiva de células betas pancreáticas, las cuales son productoras de insulina, mediadas por linfocitos T activados. Los síntomas se presentan al pasar la fase preclínica, los cuales son poliuria, polidipsia, pérdida de peso e incluso en casos graves cetoacidosis<sup>9</sup>.

Se presenta con mayor frecuencia en niño, adolescentes y adultos jóvenes, mostrando un pico superior en niños de 11 a 14 años de edad<sup>10</sup>. Es importante identificar si existe asociación con otras enfermedades autoinmunes, como enfermedad celiaca y la enfermedad tiroidea autoinmune<sup>11</sup>.

Los con DMT1 presentan síntomas clásicos como es polidipsia, polaquiuria, hambre extrema, incontinencia en niños, adelgazamiento no intencional, fatiga, debilidad, visión borrosa e incluso candidiasis.

Algunos pacientes pueden presentar cetoacidosis diabética como primera manifestación de la enfermedad

La presentación autoinmune puede contar con la presencia de anticuerpos específicos contra células de los islotes de Langerhans, participación de linfocitos CD4+ y macrófagos en procesos de destrucción pancreática, así como citocinas que median la respuesta. Aproximadamente el 85% de los pacientes presentan anticuerpos circulantes en plasma de los cuales los que van dirigidos contra islotes de Langerhans, contra ácido glutámico descarboxilasa (GAD) así como anticuerpos contra insulina son los más relevantes<sup>12</sup>. La enfermedad tiene fuertes asociaciones con HLA-DR y HLA-DQ, los cuales pueden ser predisponentes o protectores.

En pacientes con síntomas clásicos, la medición de glucosa en plasma, en la cual tenga un resultado >200 mg/dL, es suficiente para diagnosticar la enfermedad, en pacientes que pueden ser propensos al desarrollo de la enfermedad, ya sea de manera hereditaria o por la presencia de algunos signos clínicos se pueden realizar marcadores serológicos; los marcadores autoinmunes como autoanticuerpos contra células de los islotes de los cuales los principales autoanticuerpos inmunodominantes son GAD, anti-insulina, tirosina fosfatasa IA-2 y transportador 8 de zinc, en la tabla 1 se muestra un resumen de sensibilidad y especificidad de dichos marcadores autoinmunes<sup>13</sup>.

	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>
<b>Ac. Glutámico descarboxilasa</b>	70-90	99
<b>Insulina (IAA)</b>	40-70	99
<b>Tirosina Fosfatasa IA2</b>	50-70	99

<b>Transportados 8 de zinc (ZnT8)</b>	50-70	99
---------------------------------------	-------	----

**Tabla 1.** Sensibilidad y especificidad diagnóstica de los marcadores autoinmunes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1<sup>13</sup>

## ***Diabetes Mellitus tipo 2.***

Producida por una pérdida progresiva de secreción de insulina de células beta pancreáticas, en el contexto de resistencia a la insulina. Anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente (termino desarrollado por la OMS que actualmente es obsoleto)

Existen varias causas de DMT2, aunque no se conocen las etiologías específicas, se sabe que no se produce la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  y los pacientes no presentan ninguna relación con las causas de conocidas de diabetes<sup>6</sup>.

La mayoría de las personas que presentan DMT2 exhiben obesidad intrabdominal (visceral), resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia (niveles altos de triglicéridos acompañados de niveles bajos de colesterol de alta densidad, C-HDL).

Existen factores de riesgo no modificables y modificables que aumentan la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, enseguida se nombrarán los más relevantes<sup>14</sup>.

**Edad.** La prevalencia de la enfermedad aumenta a partir de la mediana edad mostrando un índice importante en la tercera edad.

**Raza.** Los pacientes caucásicos presentan menos riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con hispanos, asiáticos, negros y nativos americanos.

**Antecedentes familiares y de Diabetes gestacional.** Los individuos tienen 2 a 3 veces mayor probabilidad del desarrollo de la enfermedad si presentan antecedentes relacionados con Diabetes.

**Obesidad, sobrepeso y obesidad abdominal.** Mas del 80% de los casos de DMT2 son atribuibles a la obesidad, *The Nurses' Health Study* indica

que el aumento de 1 cm en el perímetro de la cintura y de una glucemia en ayunas alterada eleva el riesgo de DMT2 en un 3.5% y un 3.2%, respectivamente<sup>15</sup>.

Así mismo el tabaquismo, sedentarismo, los patrones dietéticos, hipertensión arterial, el consumo de fármacos como glucocorticoides; aumentan el riesgo al desarrollo de resistencia a la insulina la cual en sí es en sí una característica inicial del desarrollo de DMT2.

En el transcurso del marco teórico se abordará la incidencia en México, así como los algoritmos diagnósticos enfocándose principalmente en la diabetes mellitus tipo 2.

### ***Diabetes Mellitus Gestacional***

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es una categoría en la cual se hace el diagnóstico por primera vez en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que claramente no es proviene de una diabetes preexistente de tipo 1 o tipo 2<sup>6</sup>.

La prevalencia de DMG en todo el mundo varía de 1 a un 14%. En México, complica del 8 al 12% de los embarazos<sup>16</sup>.

Debido a que confiere un mayor riesgo de desarrollar DMT2 después del parto, existen intervenciones de prevención efectivas. Por lo que las mujeres diagnosticadas con DMG deben recibir pruebas de detección de prediabetes y DMT2 de por vida<sup>6</sup>.

Para el diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional existen dos estrategias aceptadas por la ADA (Asociación Americana de Diabetes, por sus siglas en ingles), las cuales se describirán a continuación.

***Estrategia de un solo paso.*** Propuesta por el grupo IADPSG (Asociación Internacional de Diabetes y embarazo Grupo de Estudio, por sus siglas en ingles), con base al resultado del estudio HAPO (Hiperglucemia y resultados adversos del embarazo) <sup>17</sup>, se realiza entre la 24 a las 28 semanas de gestación. Consiste en realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa con una carga de 75g de glucosa, cuyas mediciones de glucosa serán en ayunas, a la primera hora y a las 2 horas del consumo

de la carga antes mencionada. El diagnóstico se establece si el resultado de las mediciones cumple o supera los valores observados en la tabla 2.

<b>Tiempo</b>	<b>Basal</b>	<b>1 hora</b>	<b>2 hora</b>
<b>Puntos de corte</b>	92 mg/dL (5.1mmol/L)	180mg/dL (10.0mmol/L)	153mg/dL (8.5mmol/L)

**Tabla 2.** Valores establecidos para la estrategia de un paso<sup>18</sup>

**Estrategia de dos pasos.** Siguiendo las recomendaciones del consenso desarrollado por el NIH (Institutos Nacionales de salud, por sus siglas en inglés)<sup>19</sup>, el cual consiste en realizar tamizaje con una prueba de glucosa a una hora post carga de 50g, sin ayuno requerido, para las pacientes que dieran un resultado mayor o igual a 130mg/dL (7.5 mmol/L) se le realizara una curva de tolerancia oral a la glucosa de 3 horas con carga de 100g, con ayuno de 8 horas; el diagnóstico se realiza si al menos dos de las cuatro mediciones de glucosa cumplen o superan los valores de glucosa para cada nivel presentados en la tabla 3<sup>20</sup>, en la cual se muestran dos grupos de umbrales determinados ambos en investigaciones originales en las que usaron sangre completa y métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa, uno de ellos fue lo publicado por Carpintero-Coustan en 1982<sup>21</sup> y el segundo determina por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes, NNDG por sus siglas en inglés, realizado en el año de 1979<sup>22</sup>.

	<b>Carpintero- Coustan</b>	<b>NDDG</b>
<b>Ayuno</b>	95 mg/dL (5.3mmol/L)	105mg/dL (5.8mmol/L)
<b>1 hora</b>	180mg/dL (10.0mmol/L)	190mg/dL (10.6mmol/L)
<b>2 horas</b>	155mg/dL (8.6mmol/L)	165mg/dL (9.2mmol/L)
<b>3 horas</b>	140mg/dL (7.8mmol/L)	145mg/dL (8.0mmol/L)

**Tabla 3.** Valores de glucosa en la estrategia de dos pasos para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

Actualmente existen grupos de expertos que respaldan ambas estrategias, sin embargo, al comparar los costos-beneficios de estos enfoques se determinó que la estrategia de *un solo paso* es el más rentable, y en consecuencia está tendiendo a ser el aceptado mayormente a nivel internacional.

### **Otros tipos específicos de diabetes**

En esta categoría se encuentran las diabetes provocadas por causas distintas a las mencionadas anteriormente como el síndrome de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino, diabetes relacionada con fibrosis quística, en la cual la insuficiencia de insulina es el defecto primario, ocasionando un peor estado nutricional y conllevando a un aumento en la mortalidad; y diabetes inducida por drogas, como uso de corticoides en diversas patologías o en trasplante de órganos conocidas estas últimas como diabetes de nueva aparición después del trasplante, NODAT, por sus siglas en inglés<sup>6</sup>.

Los defectos monogénicos que causan diabetes representan menos del cinco por ciento del total de pacientes con esta enfermedad. Cuando esta

ocurre antes de los 6 meses de edad se denomina diabetes neonatal o congénita, otro tipo de síndrome de diabetes monogénicas se conoce como MODY, diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes, esta se caracteriza por la aparición de la hiperglucemia en una edad temprana (antes de los 25 años), se caracteriza por una alteración de la secreción de insulina con defectos mínimos o nulos en la acción de la insulina. Las causas más comunes de diabetes monogénicas se muestran en la tabla 4<sup>39</sup>.

Las personas con sospechas de este tipo deben ser derivadas con un especialista para una evaluación adicional que incluirán pruebas genéticas investigando los genes específicos para llegar al diagnóstico preciso.

**Gen,  
herencia**

**Características clínicas**

**Diabetes Neonatal**

<b>KCNJ11, AD</b>	Puede ser permanente o transitoria, RCIU, posibilidad de retraso en desarrollo y convulsiones, responde a sulfonilureas
<b>INS, AD</b>	Permanente, RCIU, Requiere Insulina
<b>ABCC8, AD</b>	Se puede presentar transitoria o permanente, RCIU, raramente causa retraso en el desarrollo, responde a sulfonilureas
<b>6q24 (PLAGL1, HYMA1), AD</b>	Transitoria, RCIU, macroglosia, hernia umbilical; los mecanismos que la causan incluyen duplicaciones paternas
<b>GATA6, AD</b>	Permanente; hipoplasia pancreática, malformaciones cardiacas, insuficiencia exocrina pancreática; requiere insulina
<b>EIF2AK3, Autosómico Recesivo</b>	Permanente, Síndrome de Wolcott-Rallison; displasia epifisiaria, insuficiencia exocrina pancreática, Requiere insulina
<b>FOXP3, Ligada a X</b>	Permanente, inmunodisregulación, Poli endocrinopatía, Síndrome entero patico ligado a X, diabetes autoinmune, enfermedades tiroideas autoinmunes, requiere insulina

---

**MODY**

<b>GCK, AD</b>	Glucosa en sangre en ayuna elevada no progresiva y estable, no requiere tratamiento
<b>HNF1, AD</b>	Defecto secretor de insulina progresivo con presentación en la adolescencia, umbral renal reducido para glucosuria, tratamiento responde a sulfonilureas
<b>HNF4A, AD</b>	Defecto secretor de insulina progresivo, puede presentar gran peso al nacer e hipoglucemia neonatal tránsito, tratamiento sensible a sulfonilurea
<b>HNF1B, AD</b>	Enfermedad renal del desarrollo (típicamente Quística), anomalías genitourinarias, atrofia del páncreas, hiperuricemia (gota)

AD, Autosómica Dominante. RCIU, Restricción de Crecimiento Intrauterino

**Taba 4. Causas más comunes de diabetes monogénicas**

---

***Prediabetes***

Prediabetes (también conocida como disglucemia, hiperglucemia intermedia) es el término utilizado para describir a personas cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios para clasificarlos como diabéticos, pero son elevados para considerarlos normales<sup>6</sup>, es un estado intermedio entre la normalidad metabólica y la DM. No representa una identidad clínica por derecho propio, sino más bien es un mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular. La prediabetes se

asocia con obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos altos con o sin colesterol HDL bajo e hipertensión.

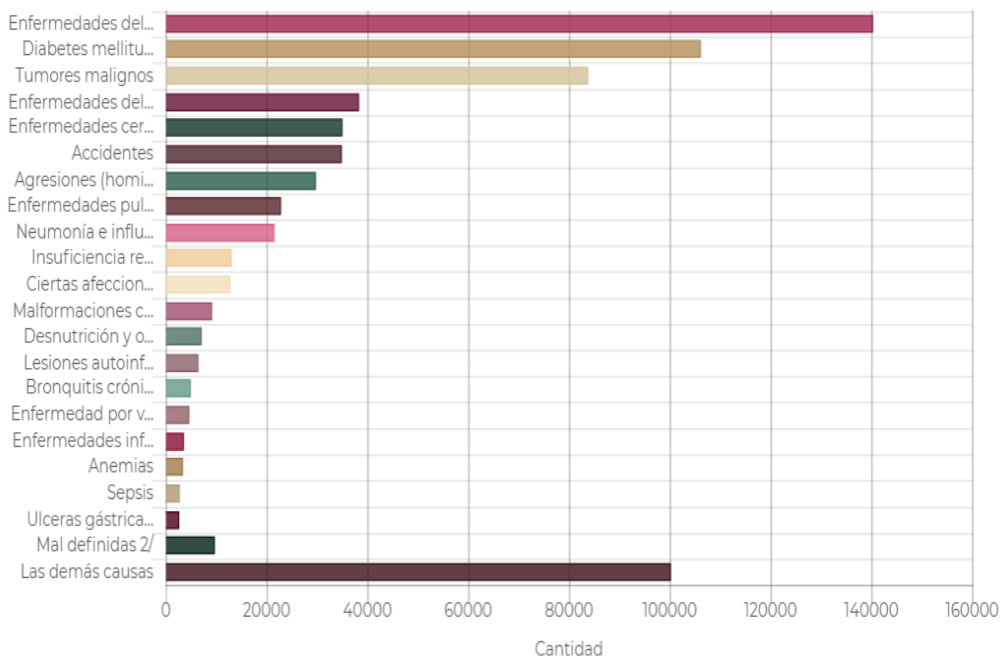
Para definir esta condición de mayor riesgo de desarrollar diabetes es necesario determinar la presencia de glucosa en ayunas (GB), dentro de un intervalo de 100 a 125mg/dL; prueba de tolerancia oral a la glucosa (GPP) a 2 horas con carga de 75g dentro del intervalo de 140 a 199mg/dL; o un valor de hemoglobina glicada (Hb1Ac) entre el 5.7 y 6.4%<sup>6</sup>.

La resistencia a insulina se desarrolla antes que la presentación característica de hiperglicemia, y es asociado a la mayor producción de insulina; la función de las células  $\beta$ , pueden verse disminuida en más del 80% de los pacientes prediabéticos<sup>7</sup>. Debido a lo anterior existen algunas otras pruebas indirectas que ayudan a predecir este estadio en términos de resistencia a insulina como estándar de oro tenemos al CLAMP Hiperinsulinémico-euglucémico, el cual consiste en aumentar la concentración de insulina en 100  $\mu$ U/mL sobre su valor basal y mantener constante la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dL mediante ajustes periódicos en una infusión de glucosa al 20%, por su complejidad en la realización es mayormente utilizada en investigación; para estudios de rutina se encuentran las pruebas como índice HOMA, índice QUICKI o índice Quantose RI®.

La tasa de conversión de pacientes prediabéticos a pacientes diabéticos es variable entre estudios, hay autores que señalan que puede oscilar entre el 2 al 10% por año, en este punto la ADA recomienda utilizar la clasificación de prediabetes como una etiqueta que requiere una intervención en el estilo de vida de estos pacientes, los resultados muestran que en una intervención de 2.8 años en personas prediabéticas se produjo una reducción del riesgo relativo de incidencia de diabetes en un 58%<sup>23</sup>.

## Epidemiología

La incidencia y prevalencia de diabetes, así como la prediabetes está aumentando tanto en países en vías de desarrollo (como México) así también en los países desarrollados (ejemplo, Estados Unidos). Entre las principales de muerte reportadas por en el año 2018 por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) se registró en segundo lugar sólo después de las enfermedades del corazón y por arriba de los tumores malignos como se muestra en la figura 1<sup>24</sup>.



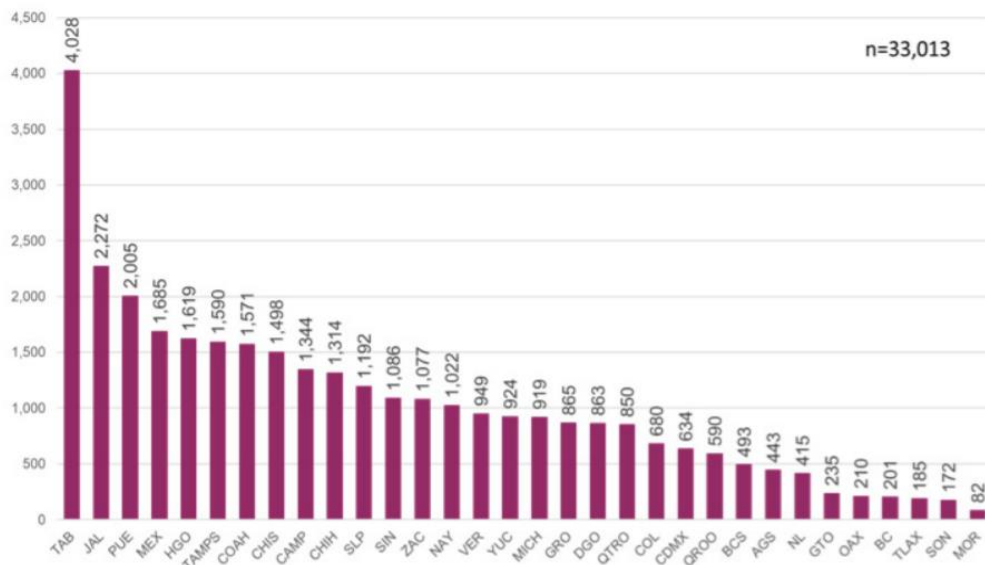
**Figura 1.** Principales causas de mortalidad en el año 2018. Recuperado de comunicado de prensa núm. 538/19 INEGI

De acuerdo con los a los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2016 (ENSANUT 2016), el 9.4% de los adultos refirieron tener un diagnóstico previo de diabetes mellitus; lo cual

comparado con las encuestas previas se observó un ligero aumento con respecto a ENSANUT 2012 (9.2% de la población), pero un aumento aparentemente significativo con respecto a la ENSANUT 2007 (7%).<sup>25,26</sup> La distribución de la incidencia de pacientes diabéticos no insulino dependientes en México, reportados por la vigilancia epidemiológica de la DMT2 en el cierre del 2018 se muestra en la Figura 2, en él se puede observar que el estado con mayor incidencia es Tamaulipas seguido de baja california norte y el estado con menor número de casos es Morelia. Se puede observar el número de casos reportados por entidad federativa en el grafico que muestra la figura 3<sup>27</sup>. La distribución por sexo de esta población corresponde al 50.83% de hombres lo que hace una relación 1:1.01 razón hombre a mujer.<sup>27</sup>, con una mediana de edad reportada de 58 años



**Figura 2.** Casos de diabetes por entidad federativa  
Fuente: SSA/DGE/SVEDT2.



**Figura 3.** Número de casos reportados con diabetes por entidad federativa  
Fuente: SSA/DGE/SVEDT2.

### **Pruebas para diagnóstico de diabetes**

Los estudios de laboratorio han ido en aumento a través de los años gracias al desarrollo de nuevas técnicas y metodologías, incluyendo las pruebas que evidencian el estado hiperglucémico, la ADA del 2018 publicó los criterios que se recomiendan y aceptan para el diagnóstico de esta patología, en ella se muestra que se puede diagnosticar según los criterios de glucosa en plasma, ya sea mediante la glucosa en plasma en ayunas o el valor de glucosa en plasma mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas con una carga de 75g de dextrosa; así como también por criterios con base en los resultados de la

	<b>Normo glucémico</b>	<b>Pre diabetes</b>	<b>Diabetes</b>
<b>Glucosa en ayunas (GB)</b>	70-99 mg/dL	100-125 mg/dL	>126 mg/dL
<b>Prueba de tolerancia oral a la glucosa a 2h (GPP)</b>	70- 139 Mg/dL	140 – 199 Mg/dL	>200 Mg/dl
<b>Hemoglobina glicada (HbA1c)</b>	<5.6%	5.7- 6.4%	>6.4%

\*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante pruebas repetidas.

**Tabla 5.** Intervalos de referencia para diagnóstico de diabetes

prueba de hemoglobina glicada. En general las tres pruebas antes mencionadas son igualmente apropiadas para el diagnóstico de diabetes. Los intervalos de referencia que se utilizan para el diagnóstico se muestran en la tabla 5<sup>6</sup>.

A continuación, se realiza una descripción detalla de las pruebas utilizadas para el diagnóstico, así como de los índices calculados para confirmación de prediabetes.

### ***Medición de glucosa***

La glucosa es un carbohidrato monosacárido con fórmula química  $C_6H_{12}O_6$ , junto con la fructosa y galactosa son los principales carbohidratos contenidos en la dieta, encargados de proveer energía al organismo mediante su metabolismo, como es la glucólisis.

El deterioro en el metabolismo de la glucosa es un sello distintivo de la diabetes y los episodios de niveles de glucosa desregulados se pueden

identificar a diferentes escalas de tiempo, por lo que, desde la antigüedad la identificación de glucosa elevada era reconocida como un marcador de enfermedad<sup>28, 29</sup>.

Las condiciones que debe de cumplir el paciente es tener un ayuno, es decir no haber ingerido ningún tipo de alimento al menos durante 8 horas anteriores a la toma de muestra<sup>6</sup>.

Las mediciones de glucosa en plasma o suero tienen la ventaja sobre la sangre total que son independientes del hematocrito y reflejan los niveles en los espacios intersticiales para los cuales los tejidos del cuerpo están expuestos.

Las muestras de glucosa venosas deben de tomarse en tubos que contengan fluoruro de sodio, el cual tiene la capacidad de inhibir la enolasa y evitar la glucólisis en la muestra de sangre. En ausencia de fluoruro de sodio, la tasa de disminución de glucosa en presencia de células sanguíneas se ha reportado de 10mg/dL/h, esta tasa se ve aumentada dependiendo de la concentración de glucosa, temperatura y el recuento de leucocitos en la muestra. El fluoruro tarda aproximadamente una hora en detener efectivamente la glucólisis, por lo que durante la primera hora la tasa de disminución es la misma con o sin fluoruro, por lo que la recomendación es tomar la muestra y separar el plasma o suero dentro de los primeros 60 minutos<sup>13</sup>.

Los niveles de glucosa se pueden medir en el laboratorio utilizando métodos enzimáticos como glucosa oxidasa o hexoquinasa, métodos de condensación como o-toluidina o métodos de reducción.

**Método reductor:** Diversos autores reconocen este método como uno de los primeros métodos realizados. Se basa en el poder reductor del grupo carbonilo de un aldehído que pasa a ácido reduciendo la sal cúprica de cobre (II), en medio alcalino, a óxido de cobre (I), observándose un precipitado rojo<sup>30</sup>.

**Métodos enzimáticos:** Son los métodos más utilizados en los cuales se utilizan enzimas como reactivo. El método de glucosa oxidasa se fundamenta en la utilización de la enzima glucosa oxidasa (GOD) que cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de

hidrogeno producido se detecta mediante un aceptor cromo génico de oxígeno, en presencia de peroxidasa; la intensidad de color formado es proporcional a la concentración presente en la muestra diluida<sup>31</sup>. Mientras que el método de hexoquinasa la enzima hexoquinasa cataliza la fosforilación de glucosa transformándola en glucosa 6-fosfato, está en una segunda reacción se transforma en 6-fosfogluconato produciendo NADPH la cual es detectada en una absorbancia de 340 nm<sup>32</sup>.

**Métodos de condensación:** Se fundamenta en la capacidad de la glucosa para reaccionar con diversos compuestos aromáticos en solución acida, dando lugar a productos coloridos que se miden mediante fotocolorímetros, de estos compuestos aromáticos el mayormente utilizado es la O-toluidina la cual reacciona con glucosa de la muestra formando una base de Schiff este producto se puede observar en una absorción de 625 nm<sup>33</sup>.

Existe una amplia gama de dispositivos portátiles y de “point of care” que proporcionan rápidamente los niveles de glucosa, con el objetivo de ayudar a mantener el control glucémico, así como detectar las condiciones de hipoglicemia y de hiperglicemia aguda, a través de la metodología de glucosa oxidasa en sangre capilar. La ADA recomendó como un intervalo de error aceptable hasta el 15% entre los valores obtenidos por el medidor de glucosa portátil y el resultado obtenido por un laboratorio utilizando un método de referencia actualmente el error máximo permitido es del 5%<sup>34</sup>.

### ***Tolerancia oral a la glucosa***

Si bien en el laboratorio la medición de glucosa en una muestra aleatoria o en una prueba de tolerancia a la glucosa, se cuantifican con la misma metodología, la concordancia entre ambas pruebas es imperfecta, comparando los puntos de corte se permite diagnostica a más pacientes mediante los valores de GPP. La GPP se describió desde 1972 en la que se utilizaba 1,75g de glucosa anhidrida, diluida en 250-300 ml de agua por kilogramo de peso corporal y las concentraciones de glucosa en

sangre se medían por intervalos de 30 minutos durante dos horas<sup>35</sup>, técnica que actualmente es la recomendada en pediatría. En la actualidad la ADA recomienda la utilización de una carga de 75g de glucosa anhidra y mediciones a la hora y a las dos horas, con intervalos de referencia ya establecidos para el diagnóstico de pacientes normo glucémicos, prediabéticos y diabéticos. Estas recomendaciones se han modificado según criterios, como por ejemplo en el caso de DMG en el que se llega a utilizar una carga de 100g y se toman muestras sanguíneas a la hora, las dos horas y a la tercera hora y cuyo resultado se interpreta según lo establecido por la NDDG o Carpentier y Coustan, como se muestra en la tabla 3<sup>21, 22,36</sup>.

Se reportan que solo el 30% de los pacientes obesos con resistencia a la insulina muestra una concordancia con una repetición de esta prueba<sup>37</sup>. Recientemente los puntos de tiempo intermedios durante la prueba de la tolerancia oral a la glucosa han recibido mayor atención, incluso en el año 2018 Berman y colaboradores presentaron una publicación en la cual se hacía la petición de reemplazar los criterios actuales de prueba de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de prediabetes con el fin de incluir como criterio una glucosa en plasma a la hora mayor a 155mg/dL (8.6 mmol/L), en aquellos pacientes que tuvieran un valor de tolerancia normal en la medición a las 2 horas (140 - 199 mg/dL)<sup>38</sup>.

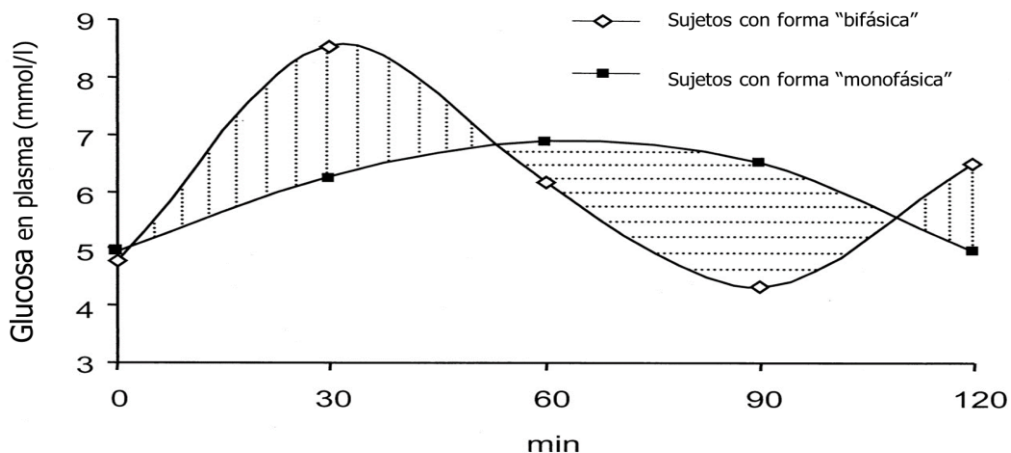
De igual manera existen diversos autores que recomiendan la utilización de 5 puntos de tiempo en la medición de prueba para poder estimar la sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$ <sup>40, 41</sup>. Estos autores recomiendan la utilización de los puntos para la formación de curvas de glucosa las cuales se clasifican según su forma en<sup>40, 42,43</sup>:

**Monofásica.** La glucosa aumenta gradualmente de los 30 a los 90 minutos y disminuye al menos 4.5 mg/dL (0.25mmol/L) al llegar a los 120 minutos, estos pacientes presentan una sensibilidad más baja a la insulina y disminución de la función de las células  $\beta$  en comparación con los sujetos que presentan una curva bifásica, además de tener un riesgo mayor de futuro deterioro de la glucosa en ayunas y desarrollo de DMT2.

**Bifásica.** La curva alcanza un nadir después de un aumento inicial y posteriormente volvió a aumentarse por arriba de 4.5 mg/dL hasta llegar a los 120 minutos.

**No clasificada.** Este grupo se designa cuando la respuesta de la tolerancia a la glucosa no encaja en ninguno de los anteriores, la cual presenta un gráfico en el que la concentración de glucosa en plasma va aumentando después de los 60 min y continúa elevada después de los 120 minutos, las personas con este gráfico se identifican como pacientes que tiene intolerancia a la glucosa, secreción de insulina deficiente y resistencia a la insulina muscular.

A continuación, la figura 4 muestra una representación gráfica de las formas que se observan en las curvas de tolerancia oral a la glucosa.



**Figura 4.** Formas de curvas de tolerancia oral a la glucosa a 120 minutos<sup>43</sup>

## Hemoglobina Glicada

La glicación de la hemoglobina es una reacción no enzimática irreversible, a diferencia de la glucosilación la cual es mediada por enzimas, que se produce entre la glucosa intraeritrocitaria y el extremo

N terminal de las cadenas beta de la hemoglobina. La concentración de hemoglobina A1c, una glicohemoglobina específica, refleja la concentración media de glucosa en sangre durante 8 a 12 semanas, lo que representa la vida media del eritrocito (alrededor de 120 días). La proporción de HbA1c depende de la glucemia, no de la insulina.<sup>44</sup>

En el año 2010 la determinación de HbA1c fue incorporada como criterio diagnóstico de Diabetes por la ADA<sup>45</sup>, especificándose el requisito de que la determinación de dicho parámetro se realice mediante métodos certificados por NGSP (Programa nacional de estandarización de glicohemoglobina, por sus siglas en ingles) y estandarizados de acuerdo con las especificaciones del DCCT (Ensayo de control y complicaciones de Diabetes, por sus siglas en ingles), lo anterior para permitir a los médicos y pacientes alcanzar los objetivo glucémicos recomendados por las sociedades clínicas de diabetes. La guía ADA del 2019 continúa estableciendo el diagnóstico de diabetes con resultados superiores a 6.5%.

Las muestras requieren sangre completa anticoagulada con EDTA (Acido Etilendiaminotetraacético). El método de referencia utilizado en el DCCT es el de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución, por sus siglas en ingles) de intercambio iónico, el cual se ha mantenido por 34 años en el Laboratorio Central de Referencia Primaria. Sin embargo, existen distintas metodologías certificadas y estandarizadas que se utilizan para la determinación de hemoglobina glicada, los cuales no deben de presentar un sesgo mayor a 0.35% (3,8mmol/mol) y con un coeficiente de variación menor al 2%; estos métodos son: HPLC de afinidad a Boronato, Inmunoensayos, electroforesis capilar y enzimático<sup>46</sup>

***Cromatografía (HPLC) de intercambio iónico:*** Método de referencia primario por la DCCT. Utiliza una capa de resina cargada positivamente para atraer hemoglobina cargada negativamente, la hemoglobina glicada es la que se encuentra con mayor carga negativa, lo cual permite que eluya de la capa de resina mediante un buffer con un pH específico, la concentración de cada fracción eluida es medida por un espectrofotómetro y cuantificada su área bajo la curva. Este método sin

embargo es dependiente de la temperatura y puede verse afectado por la presencia de hemoglobinopatías. HPLC es una cromatografía de intercambio iónico en el cual se pueden separar 3 formas de hemoglobinas glicadas (A1a, A1b, A1c), el cual, dependiendo de la afinidad del analito, entre la fase móvil y la fase estacionaria, fluye a través de una columna<sup>46,47,48</sup>.

**Cromatografía de afinidad:** Es un tipo de cromatografía líquida en el que las moléculas de interés son separadas de una solución utilizando su afinidad específica por ligandos presentes en una matriz por la que se traslada la solución. En el caso de la determinación de HbA1c, utiliza como principio la afinidad de la hemoglobina glicada al grupo boronato de la resina, separando la hemoglobina glicada de la no glicada, utilizando para esto el ácido m-aminofenilborónico en un buffer alcalino el cual se acompleja con los grupos cis-diol coplanares de la glucosa unida a la hemoglobina. Entre las ventajas de esta metodología resalta que no es dependiente de la temperatura y de manera general no se ve afectado por las variantes comunes de hemoglobinas, sin embargo, patologías como la Hemoglobina Fetal Persistente Hereditaria en el cual existen niveles elevados de HbF pueden interferir con las lecturas de esta metodología.

**Inmunoensayo:** El fundamento de la cuantificación de Hb1Ac mediante inmunoensayo es la utilización de anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidos hacia el grupo N-Terminal Glicada de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina. Primeramente, se determina la hemoglobina total, entonces se cuantifica la HbA1c y se calcula el porcentaje total. Una variante del método enzimático consiste en realizar una digestión extensa mediante una proteasa en el cual se libera aminoácidos incluyendo la valina glicada, la cual sirve como sustrato para la enzima valina fructosil oxidasa (FVO), la cual corta el N-Termina de las valinas glicadas produciendo peróxido de hidrogeno, el cual es medido mediante una reacción catalizada por la peroxidasa de rábano (POD) y una sustancia cromógena; este tipo de ensayo no requiere la medición de la hemoglobina total y el porcentaje de HbA1c es calculado usando una curva de calibración. El aumento de la hemoglobina fetal, HbF, por

encima del 15% puede causar bajas estimaciones de HbA1c, como se observa en pacientes con talasemias<sup>47,48</sup>.

**Electroforesis capilar:** Se define como una técnica de separación electrocinética realizada en un tubo de diámetro interno inferior a 100 micrómetros el cual está lleno de un tampón o buffer compuesto de electrolitos (pH utilizado por capillary HbA1c es de 9.4 ± 0.5), esto permite la separación de moléculas cargadas en función de la movilidad electroforética propia en un buffer de un pH dado. La muestra que se utiliza es sangre con anticoagulante EDTA, la cual se separa una alícuota que es inyectada al equipo, previamente diluida con una solución hemolizante, en el ánodo por aspiración; la separación se realiza aplicando una diferencia de potencial de varios miles de voltios en los extremos de cada capilar. La detección directa de las hemoglobinas se efectúa en el lado catódico a 415 nm, que es la longitud de onda de absorción específica de las hemoglobinas; lo que permite definir valores relativos de cada fracción y específicamente la concentración calibrada de la fracción A1c. Esta metodología produce errores de medición cuando la HbF se encuentra significativamente elevado, sin embargo, es útil para la identificación de subgrupos de hemoglobina que pueden interferir con los resultados de HbA1c como lo son las hemoglobinas S, C y F<sup>44,48</sup>.

**Enfoque isoelectrico:** Es un método electroforético que se basa en puntos isoelectricos respectivos para aislar proteínas dentro de un gradiente de pH específicos. Esta metodología también permite la identificación de cambios en las moléculas de hemoglobina debido a modificaciones postraduccionales. Tiene la ventaja de ser sensible, sin embargo, presenta interferencias con pre-HbA1c.

En la tabla 6 se presenta un resumen de las metodologías y sus fundamentos, así como en la tabla 7 se presentan las ventajas y desventajas de cada metodología.

<b>Metodología</b>	<b>Fundamento</b>
<b>Inmuno ensayo</b>	Diferencias estructurales. Utiliza anticuerpos contra Glicaciones N-terminal de la cadena $\beta$ de hemoglobina
<b>Cromatografía de afinidad</b>	Diferencias estructurales. Utiliza boratos para unir hemoglobina glicada basado en la estructura química de la HbA1c
<b>Cromatografía de intercambio iónico (incluyendo HPLC)</b>	Diferencias de cargas. Una capa de resina cargada positivamente separa HbA1c con carga negativa
<b>Electroforesis</b>	Diferencia de cargas
<b>Enfoque isoeléctrico</b>	Diferencia de cargas. Una variación de la electroforesis. Utiliza un punto isoeléctrico para separar variantes de hemoglobinas

**Tabla 6. Comparación de diferentes metodologías de medición de HbA1c<sup>47,49</sup>**

<b>Método</b>	<b>Ventaja</b>	<b>Desventaja</b>
<b>Inmuno ensayo</b>	Proporciona mediciones cuantitativas de Hb1Ac	HbF produce resultados falsamente bajos. Variantes de hemoglobina pueden causar falso aumento de mediciones HbA1c
<b>Cromatografía de afinidad</b>	No dependiente de temperatura. Usualmente no se ve afectado por variantes de hemoglobinas.	Altos niveles de HbF, pueden interferir en los resultados.
<b>Cromatografía de intercambio iónico (incluyendo HPLC)</b>	HPLC separa las variantes de hemoglobinas en picos.	Altamente dependiente de la temperatura. Algunas variantes pueden interferir con los resultados
<b>Electroforesis</b>	Separa variantes de hemoglobina y permite su identificación	HbF superior al 7% interfiere con los resultados

<b>Enfoque isoelectrico</b>	Sensible, económica, rápida	Pre-HbA1c interfiere con los resultados
-----------------------------	-----------------------------	---

HbF: Hemoglobina Fetal.

**Taba 7.** Ventajas y desventajas de las metodologías de medición de HbA1c<sup>47</sup>

### **Metabolómica**

Los avances en las disciplinas ómicas han sido piezas claves para el desarrollo de nueva y sofisticada tecnología, permitiendo secuenciar el DNA (genómica), cuantificar la expresión génica (transcriptómica) y conocer las características y concentraciones de proteínas (proteómica) y metabolitos (metabolómica) que determinan los rasgos fenotípicos de un organismo.

En la figura 5 podemos observar de manera sencilla y resumida las disciplinas ómicas, en ella se observa una oruga y una mariposa, ambas poseen el mismo genotipo, sin embargo su fenotipo es diferente ya que un solo genotipo puede expresar múltiples fenotipos, esto debido a que los genes, transcritos y proteínas pueden experimentar modificaciones epigenéticas, transcripcionales y traduccionales respectivamente; por lo que es más conveniente y lógico relacionar perfiles metabólicos con fenotipos expresados, en palabras sencillas la metabolómica es el puente entre la expresión genotípica y la expresión fenotípica<sup>5</sup>.



Material biológico de estudio

DNA

RNA

Proteína

Metabolito

Un único genotipo

Múltiples fenotipos

Disciplina

Genómica

Transcriptómica

Proteómica

Metabolómica

Fuente: Nahum Méndez-Sánchez, Misael Uribe: *Hepatología. Conceptos básicos y clínicos*: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

**Figura 5.** Ejemplificación de las ciencias omicas.

La metabolómica tiene como objetivo detectar, cuantificar y elucidar la estructura de las moléculas de bajo peso molecular (menos de 1500 Da) que constituyen un sistema biológico en un estado fisiológico determinado; entre esta gran diversidad de estructuras químicas encontramos, por ejemplo; aminoácidos, ácidos grasos, péptidos, aminas y carbohidratos. Con la tecnología actual se ha estimado que únicamente

el suero humano está compuesto por más de 4 200 metabolitos, de los cuales cerca del 75% son lípidos. Las dos plataformas tecnológicas más utilizadas para llevar a cabo análisis metabolómicos son la resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectrometría de masas (MS), esta última siempre acoplada a técnicas de separación cromatográficas como son la HPLC, UHPLC, cromatógrafos de gases o en menor medida a electroforesis capilar<sup>5,50</sup>. La investigación en metabolómica conduce a una gran cantidad de datos que requieren ser integrados por equipos de cómputo con software de alta capacidad y cargados de bases de datos en constante comunicación y actualización, avances definidos por el acoplamiento de la ciencia bioinformática en estos desarrollos y que permiten integrar grandes cantidades de información, para llegar a obtener marcadores clínicos novedosos y efectivos.

En el año 2000 fue la primera vez que el término metabolómica se vio publicado en un artículo, pero en el año 2009 se reportaron más de 1300 publicaciones con este término<sup>7</sup>, aumento de la investigación metabolómica trajo consigo un gran número de posibles biomarcadores para distintas patologías, lo que no es del todo beneficioso, ya que al ser grande la cantidad de metabolitos pueden generar falsa relación entre la patología y el analito en cuestión, por lo que se requiere reforzar la investigación de los posibles candidatos para asegurar su relación, especificidad y sensibilidad a la expresión fenotípica a caracterizar.

Existen en la actualidad una gran variedad de metabolitos que están relacionados con el futuro desarrollo de diabetes tipo 2, entre estos se encuentran los marcadores endoteliales e inflamatorios como la Proteína C Reactiva y la IL-6; marcadores relacionados con lípidos como adiponectina, leptina y apolipoproteínas A y B; Marcadores de estrés oxidativo y estado nutricional como Vitamina C y E, así como glutatión; Aminoácidos como aminoácidos de cadena ramificada (isoleucina, leucina, valina), aminoácidos aromáticos (tirosina y fenilamina); y los biomarcadores como insulina, glucosa, Alanina aminotransferasa, hemoglobina glicada, entre otros. Lo anterior lleva a los investigadores a planear y utilizar paneles de biomarcadores combinados en lugar de depender de la relación de un solo analito, seleccionando metabolitos de diferentes orígenes para aumentar la capacidad de predecir el riesgo de

diabetes y así poder hacer intervenciones tempranas<sup>51,52</sup>, es en este concepto que se desarrolla la prueba Quantose RI®.

### **Quantose RI®**

Se trata de una prueba desarrollada por Metabolon®, empresa norteamericana ubicada en carolina del norte, desarrollada a partir de investigación en metabolómica, validada con el estándar de oro para resistencia a insulina (CLAMP hiperinsulinémico-euglicémico), orientada a identificar la resistencia temprana a insulina, generando un indicador precoz del riesgo a desarrollar prediabetes y DMT2<sup>8</sup>.

La prueba se realiza en pacientes con un ayuno de 12 horas, se recolecta sangre total anticoagulada con EDTA, en la que se mide un panel de 4 biomarcadores uno mediante inmunoquimioluminiscencia (Insulina) y los otros tres son detectados mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplado a masas (UHPLC-MS/MS) estos son Ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico, 1-linoleoilglicerofosfolina y el Ácido oleico los cuales serán descritos a continuación:

**Ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico ( $\alpha$ HB):** se trata de un ácido orgánico establecido como un marcador temprano tanto de resistencia a la insulina como de alteración de la regulación de la glucosa, el cual se relaciona directamente con la resistencia a la insulina. Este es un metabolito que se convierte en ácido alfa-cetobutírico por la acción del lactato deshidrogenasa el cual es un sustrato del piruvato deshidrogenasa, la cual es un punto de control para determinar el uso de glucosa o ácidos grasos para la fosforilación oxidativa. Lo que lleva a la analogía que el aumento de  $\alpha$ HB es un reflejo de la disminución de la actividad del piruvato deshidrogenasa<sup>8,53</sup>.

**1-linoleoilglicerofosfolina (L-GPC):** Metabolito pertenecientes a los lípidos el cual es reconocido como el segundo marcador con más relación a la resistencia a la insulina, solo después del  $\alpha$ HB, ambos siendo predictores independientes de la pérdida de tolerancia a la glucosa. En el caso de L-GPC tiene una relación inversa al  $\alpha$ HB, lo que da evidencia de que los lípidos pueden estimular la liberación de insulina dependiente de glucosa. Por lo tanto, el aumento de  $\alpha$ -HB y la disminución de los

niveles de L-GPC sirven como lecturas de sobrecarga metabólica y un metabolismo reducido de la glucosa tanto en la resistencia a la insulina como en las primeras fases de la disglucemia<sup>55,56</sup>.

**Ácido Oleico:** Es un ácido graso monoinsaturado que metabólicamente se relaciona positivamente con el  $\alpha$ HB y con una correlación recíproca al L-GPC<sup>54,55</sup>.

**Insulina:** La insulina es un péptido de 51 aminoácidos producido y secretado por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, Consiste de dos cadenas polipeptídicas, A y B, de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, que están conectadas por puentes disulfuro. Inicia su función al unirse con el receptor de insulina que posee actividad de tirosin-cinasa, entre las acciones que efectúa resalta la captación de glucosa en la célula. La insulina se relaciona positivamente con la L-GPC, haciendo un mejor biomarcador al medir ambos analitos<sup>57</sup>.

Los resultados de estos analitos se combinan mediante algoritmos cuya patente es dueña la compañía de Metabolon®, y a partir de la cual arroja un valor el cual se interpreta con un punto de corte de 63 definido como el tercio superior de puntuaciones en el estudio de validación<sup>8</sup>.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el desempeño del índice Quantose RI® para el diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en comparación con los métodos diagnósticos actuales.

### **Objetivos Específicos**

1. Identificar los resultados de pacientes que se hayan realizado de manera simultánea las pruebas de glucosa en ayunas (GB), prueba de tolerancia oral a la glucosa (GPP), hemoglobina glicada (HbA1c) e índice Quantose RI® (QRI®) en el periodo comprendido entre el 2016 y 2019.

2. Agrupar los resultados de pacientes según la clasificación de diabetes publicada en el ADA 2019.
3. Determinar valores estadísticos: media aritmética ( $\bar{x}$ ) y desviación estándar ( $\sigma$ ) de QRI®, GB, GPP y HbA1c de cada grupo.
4. Comparar las medias de QRI® en cada grupo utilizando la herramienta estadística T de Students.
5. Determinar un punto de corte para Quantose RI®, en el que se pueda identificar resultados como posibles diabéticos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio comparativo retrospectivo en que se analizaron resultados de pacientes atendidos en los Laboratorios Clínicos de Puebla en un periodo comprendido entre agosto del 2016 y el mes de marzo del 2019.

### **Parámetros bioquímicos**

Se requirió un ayuno de 12 horas, las muestras fueron tomadas mediante venopunción con el equipo vacutainer® y recolectadas las muestras en los tubos correspondientes según sea la prueba, para la medición de glucosa se utilizaron tubos dorados con gel separador de la marca BD®, las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente por 30 minutos hasta que se coagulara completamente, posterior al tiempo requerido se centrifugaron a 3500rpm por 15 minutos; en el caso de las muestras para hemoglobina glicada se tomaron en tubos de la marca BD® con EDTA como anticoagulante, y mantuvieron a temperatura ambiente hasta su análisis; para la prueba Quantose RI® se tomaron en tubos de la marca BD® con EDTA como anticoagulante, posteriormente se centrifugan a 3500rpm durante 5 minutos y se separa el plasma para almacenarlos en congelación (-20 a -35°C) hasta su análisis.

**Medición de glucosa:** realizada en el equipo Dxc800 de la marca Beckman Coulter, el cual realiza la determinación mediante el sistema

SYNCHRON®, el cual determina la concentración mediante un método cinético.

**Prueba de tolerancia oral a la glucosa:** se tomó la muestra basal (tiempo 0), posteriormente se suministró una carga de dextrosa de 75g diluida en aproximadamente 250 ml de agua con unas gotas de limón, tomando una segunda muestra a las 2 horas.

**Hemoglobina glicada:** Realizada en el equipo CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING de la marca SEBIA, el cual hace la determinación mediante el principio de electroforesis capilar en solución libre.

**Índice Quantose RI®:** La medición de insulina se fue realizada en el instrumento ARCHITECT i2000SR de la marca ABBOTT, el cual utiliza la técnica de inmunoanálisis quimiolumiscente de micropartículas con protocolos Chemiflex; los 3 biomarcadores se realizan en el equipo de la marca Waters, Acquity UPLC Class I. Detector modelo Xevo TQ-S el cual realiza la determinación mediante la cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a masas (UHPLC-MS/MS).

## **Análisis estadístico**

La base de datos se construyó en el programa Excel de Windows con los resultados de cada una de las pruebas, almacenada en el sistema informático del laboratorio. Se realizó el análisis estadístico de varianza con los tres grupos con la herramienta estadística T de Students, con un intervalo de confianza del 95% para identificar valores estadísticamente significativos ( $p \leq 0.05$ ).

**Criterio de inclusión:** Se consideró a todos los pacientes que de manera simultánea se realizaron los estudios de GB, GPP, Hb1Ac e Índice Quantose RI®.

**Criterio de exclusión:** Se realizó el análisis de valores atípicos utilizando para esto el test de Grubbs, en la plataforma de Excel, con un IC de 95% y los grados de libertad determinados por  $n-1$ , excluyendo los valores que resultaran ser atípicos al grupo.

**Clasificación de los resultados:** Con base a los resultados de estudios de laboratorio, los pacientes se dividieron en tres grupos, de acuerdo con los criterios de la ADA<sup>5</sup> publicados en el 2019 los cuales fueron:

❖ *Pacientes sin Diabetes (SDM)*

- Resultados de pacientes que en los tres estudios diagnósticos se encontraban dentro del intervalo de referencia indicado de cada prueba (Tabla 5).

❖ *Pacientes con Prediabetes (PDM)*

- Resultados de pacientes que en alguna de las tres pruebas diagnósticas se encontrara algún valor dentro del intervalo establecido para diagnóstico de prediabetes (Tabla 5).

❖ *Pacientes diabéticos (DM)*

- Resultados de pacientes que tuvieran al menos un valor de sus estudios por arriba del intervalo propuesto por la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus (Tabla 5).

## **RESULTADOS**

Se analizaron 1818 resultados de pacientes para la prueba Quantose RI®, del total de analizados se encontraron 96 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 5 aplicaron al criterio de exclusión, obteniendo un tamaño muestral de 91 resultados para esta investigación, los resultados de sus pruebas se muestran en las tablas de la 8 a la 10.

La población estudiada tenía una relación con respecto al sexo de 1:4.4 hombres entre mujeres. La mediana de edad fue de 33 años con una mínima de edad de 18 años y una máxima de 74 años.

La distribución en grupos quedó de la siguiente manera:

El grupo SDM quedó conformado por 16 integrantes; presentó una mediana de edad de 34 años con una mínima de edad de 19 años y una máxima de 54 años, de los cuales la población predominante fue del sexo femenino. Los resultados individuales se muestran en la tabla 8. Las medias y desviaciones estándar del grupo fueron para Hb1Ac  $\bar{x}$  = 5.2%

( $\sigma = 0.23$ ); GB  $\bar{x} = 86.4\text{mg/dl}$  ( $\sigma = 7.3$ ); GPP  $\bar{x} = 78.45\text{mg/dl}$  ( $\sigma = 19.84$ ); QRI® 53.3 ( $\sigma = 7.95$ ).

El grupo PDM integrado por 69 resultados de pacientes mostró una distribución de 5:1 mujeres a hombre que lo integra con una mediana de edad de 35 años, mínima 18 años máxima 74 años. Los resultados del grupo se muestran de manera individual en tabla 9. Las medias y desviaciones estándar del grupo fueron para Hb1Ac  $\bar{x} = 5.4\%$  ( $\sigma = 0.3$ ); GB  $\bar{x} = 91.3\text{mg/dl}$  ( $\sigma = 9.1$ ); GPP  $\bar{x} = 106.6\text{mg/dl}$  ( $\sigma = 25.0$ ); QRI®  $\bar{x} = 80.6$  ( $\sigma = 7.8$ ).

El grupo con menos integrantes fue el clasificado con DM, del cual solo se obtuvieron 6 resultados de pacientes que cumplieran estos criterios posee una distribución 1:1 entre hombres y mujeres, así como su mediana de edad fue de 43 años con un máximo de 57 años y un mínimo de 21 años. En la tabla 10 se pueden apreciar los valores individuales de los integrantes. Las medias y desviaciones estándar del grupo fueron para Hb1Ac  $\bar{x} = 6.03\%$  ( $\sigma = 0.53$ ); GB  $\bar{x} = 116.5\text{mg/dl}$  ( $\sigma = 12.1$ ); GPP  $\bar{x} = 199.5\text{mg/dl}$  ( $\sigma = 66.8$ ); QRI®  $\bar{x} = 95.33$  ( $\sigma = 7.3$ ).

El resumen de las medias de los grupos se puede observar en la tabla 11.

<b>EDAD</b>	<b>HB1AC</b>	<b>QRI®</b>	<b>GB</b>	<b>GPP</b>
40	5.1	37	91.7	88.9
54	5.7	50	90.6	39.9
19	4.9	41	80.6	61.8
20	5.3	46	73.5	36.4
23	5.1	62	74.8	83.2
23	5.3	59	89.8	80.5

25	5.1	52	86.8	79
25	5.1	52	86.7	93.5
27	5	55	93.4	88.5
<b>29</b>	<b>5.3</b>	<b>10</b>	<b>83.5</b>	<b>57.2*</b>
34	5.3	47	76.7	75.6
40	5.2	62	93.4	99.6
40	5.1	60	93.8	87.5
44	5.4	54	82.9	84.1
<b>45</b>	<b>5.1</b>	<b>19</b>	<b>83.2</b>	<b>62.6*</b>
57	5.6	63	94.5	95.9
24	5.1	63	93.6	110.8
51	5.6	51	80.4	87.1
$\bar{x}$	5.2	53.3	86.4	78.4
$\sigma$	0.23	7.95	7.3	19.8

**Tabla 8. Resultados de pacientes sin diabetes**

\*Resultados eliminados mediante el análisis del test de Grubbs

<b>EDAD</b>	<b>HB1AC</b>	<b>QRI®</b>	<b>GB</b>	<b>GPP</b>
<b>18</b>	5.6	88	89.2	133.5
<b>18</b>	5	87	88	126.1
<b>19</b>	5.1	85	90.6	115.7
<b>19</b>	5.4	80	79.9	141.2
<b>21</b>	5.4	83	83.4	107.2
<b>21</b>	5.1	79	78.2	96.1

<b>22</b>	5.9	91	93.9	124
<b>22</b>	5.4	85	87	130.5
<b>23</b>	4.9	89	89.5	84
<b>23</b>	5.3	70	88.5	112.8
<b>24</b>	5.2	86	79.1	93.3
<b>24</b>	5.6	80	80.3	120.6
<b>24</b>	5.5	78	83.9	81.5
<b>25</b>	5.2	87	79.1	109.2
<b>25</b>	5	83	66.5	120.4
<b>25</b>	4.9	75	84	86.2
<b>25</b>	5.3	72	94	83
<b>26</b>	5.8	91	85.9	86.3
<b>26</b>	5.6	87	91.4	103.8
<b>27</b>	5.2	85	87.2	109.4
<b>27</b>	6	83	88.5	99.9
<b>28</b>	5.1	89	81.9	105.1
<b>28</b>	5.1	80	86.3	98.6
<b>28</b>	5.1	77	89.2	101.8
<b>29</b>	5.7	85	97	131
<b>30</b>	4.9	86	91.4	101.4
<b>30</b>	5.4	76	88.7	90.6
<b>31</b>	5.5	69	96.7	87.6
<b>31</b>	5.4	66	93	85.3
<b>31</b>	5.8	96	103.7	106.9
<b>32</b>	5.3	80	93.1	116.3

<b>32</b>	5.2	65	87.5	104.1
<b>33</b>	5.7	84	94.3	82.8
<b>33</b>	5.9	75	97.4	119.3
<b>33</b>	5.3	73	80.4	105.3
<b>34</b>	4.9	65	93.6	84.5
<b>34</b>	<b>5.3</b>	<b>56</b>	<b>106.5</b>	<b>184.8*</b>
<b>35</b>	5.4	82	84.9	109.4
<b>35</b>	5.5	76	82.8	57.8
<b>36</b>	5.7	81	106.6	103.4
<b>37</b>	5.1	71	78.6	99.5
<b>38</b>	5.3	84	84.1	78.1
<b>40</b>	5.2	88	106.6	160.5
<b>42</b>	6.1	89	103.6	105.7
<b>42</b>	5.2	79	85	90.2
<b>43</b>	5.5	76	97.4	115.7
<b>45</b>	5.2	93	83.3	116.2
<b>23</b>	<b>5.7</b>	<b>97</b>	<b>96.4</b>	<b>140.8*</b>
<b>45</b>	5.1	78	85	48
<b>45</b>	5.6	76	100.5	111.9
<b>46</b>	6.3	84	117.3	190.1
<b>46</b>	5.7	80	95.2	93.9
<b>46</b>	5.4	76	98.5	92.9
<b>46</b>	5.2	68	86.7	75.5
<b>46</b>	5.1	83	82.9	93.5
<b>48</b>	5.7	78	97.7	57.9

<b>50</b>	5.4	87	100.2	107.3
<b>51</b>	5.8	84	97.5	110.3
<b>52</b>	5.7	83	89.7	153.6
<b>53</b>	5.6	89	103.4	106.1
<b>54</b>	<b>5.7</b>	<b>50</b>	<b>90.6</b>	<b>39.9*</b>
<b>55</b>	5.7	67	97.3	102.3
<b>57</b>	5.9	75	94	100.4
<b>58</b>	5.6	81	109.4	164.2
<b>59</b>	5.5	89	90.9	74.2
<b>61</b>	5.1	82	100.5	112.8
<b>61</b>	5.6	80	96.1	99.4
<b>62</b>	5.5	65	84.7	110.8
<b>64</b>	5.8	93	98	144.9
$\bar{x}$	5.4	80.6	91.3	106.6
$\sigma$	0.3	7.8	9.1	25.0

**Tabla 9. Resultados de pacientes Prediabéticos**

**\*Resultados eliminados mediante el análisis del test de Grubbs**

<b>EDAD</b>	<b>HB1AC</b>	<b>QRI®</b>	<b>GB</b>	<b>GPP</b>
<b>21</b>	5.1	90	100.8	236.9
<b>29</b>	6.5	95	135	119.6
<b>34</b>	6.4	85	106.3	116
<b>52</b>	5.7	104	119.4	204.1

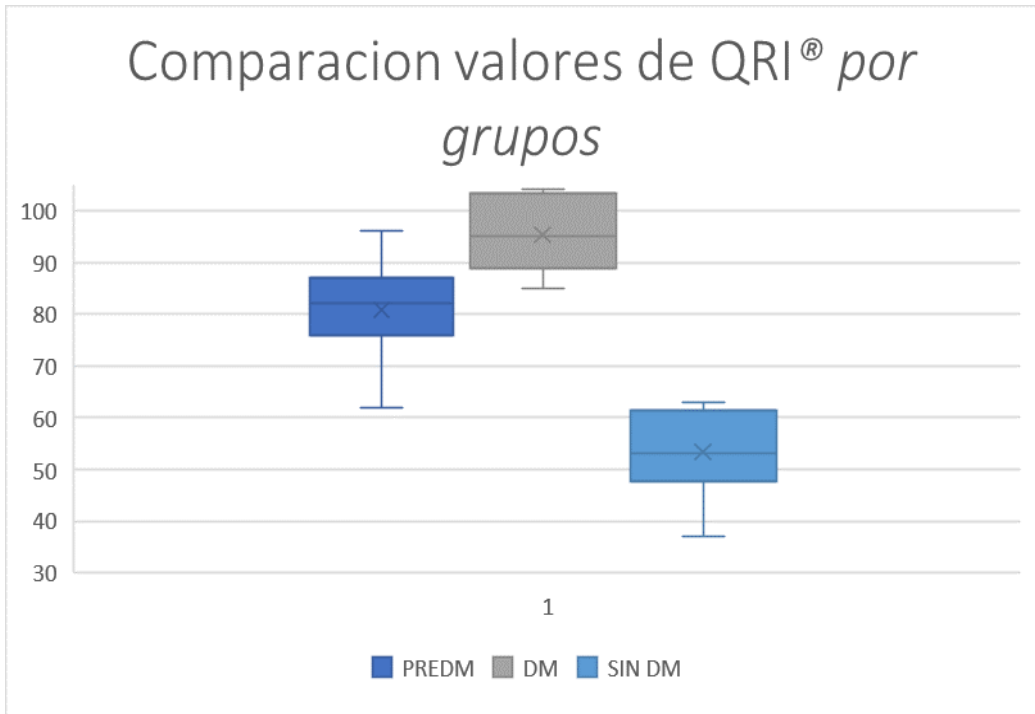
<b>56</b>	6.2	103	115.3	270.3
<b>57</b>	6.3	95	122.2	250.2
$\bar{x}$	6.0	95.3	116.5	199.5
$\sigma$	0.53	7.3	12.1	66.8

**Tabla 10. Resultados de pacientes con diabetes mellitus**

	<b>SDM</b>	<b>PDM</b>	<b>DM</b>
<b>n=</b>	18	66	6
$\bar{x}$ <b>edad</b>	32 (19-54)	37 (18-74)	42 (2-57)
$\bar{x}$ <b>GB</b>	86.1(±7.3)	91.9 (±9.1)	116.5 (±12.1)
$\bar{x}$ <b>Hb1Ac</b>	5.23 (±0.23)	5.45 (±0.3)	6.1 (±0.53)
$\bar{x}$ <b>GPP</b>	78.45 (±19.8)	108.3 (±25.0)	199.5 (±66.8)
$\bar{x}$ <b>QRI®</b>	49 (±7.95)	80.4 (±7.8)	95.4 (±7.3)

**Tabla 11. Resumen de resultados por grupo**

Con los resultados obtenidos de cada grupo se realizó comparan las poblaciones como podemos ver en la figura 5, en la cual mediante un gráfico de cajas y bagotes vemos la distribución de las medias aritméticas de QRI® por grupos analizado, observando de esta manera una diferencia clara de los grupos en el cual el grupo SDM no rebasa el valor de 63; el grupo PDM se encuentra entre el 63 y el 97, por lo que en valores superiores a 97 solo se encuentran pacientes con del grupo DM.



**Figura 5.** Comparación de valores de QRI® por grupos. Gráfico de cajas y bigotes

Con base en la observación anterior se continuó con un análisis estadístico de los valores de QRI®, el cual mediante la prueba T de Students para poblaciones no pareadas heterocedastica, se compararon por separados los grupos de poblaciones de la siguiente manera: SDM contra PDM; SDM contra DM y PDM contra DM, los resultados del análisis se muestran en la tabla 12. Se puede observar que todos los grupos comparados presentan diferencia estadísticamente significativa por la presencia de un valor de  $p \leq 0.05$ . Esto nos indica que las diferencias de los grupos no están dadas por el azar.

<b>Grupos de Comparación</b>	<b>p</b>
<b>SDM vs PREDM</b>	2.50492E-08*
<b>SDM vs DM</b>	8.06182E-09*
<b>PDM vs DM</b>	0.003775029*

**Tabla 12. Resultados de estadística para T de Students**

**\* Valores con significancia estadística**

## **DISCUSIÓN**

Debido a que es un estudio retrospectivo, no se logró controlar el tamaño de la muestra complicando el análisis efectivo, ya que para la sección de los resultados se requirió que el médico tratante (o el mismo paciente) solicitara las pruebas correspondientes para que contabilizara en los criterios de inclusión, el autor considera que esta fue la principal limitante que permitió que el tamaño muestral fuera de solo 91 participantes, de los 1818 analizados. De los 91 integrantes de la investigación la población que integra al grupo DM representa el 6.6% del total, este porcentaje no es representativo a lo reportado por ENSANUT 2016 para la población general en donde podemos encontrar que el porcentaje de pacientes diabéticos alcanza hasta el 9.4%<sup>5,10,11</sup>. A este grupo DM se les confirmó la patología comunicándonos con el médico tratante (en su mayoría médicos con especialidad en endocrinología).

El objetivo de la investigación fue el evaluar al índice Quantose RI® frente a las pruebas diagnósticas de diabetes para de esta manera poder encontrar una relación entre el índice reportado por la técnica metabolómica y los valores que se utilizan como criterios para el diagnóstico de diabetes en la población, cabe señalar que actualmente no existe en la literatura algún reporte o investigación que señale este tipo de asociación, con base a lo que el autor tiene conocimiento. Se logró encontrar diferencias significativas entre los tres grupos estudiados (ver

tabla 12), en el caso de la comparación entre un grupo sano y el grupos con prediabetes, existen algunas publicaciones como la reportada por Jeff Cobb en el 2013<sup>8</sup>, en la que reporta una excelente correlación del método QRI®, con los métodos de resistencia a insulina como es el método CLAMP, considerado el estándar de oro para resistencia a insulina, así como con hemoglobina glicada y la prueba de tolerancia oral a la glucosa, pudiendo hacer diferencias entre pacientes sanos de los que presentaban resistencia a la insulina; sin embargo, no se presenta una comparación entre los pacientes prediabéticos y pacientes diagnosticados con diabetes, por lo que los resultados obtenidos en este trabajo podrían entablar las bases de una posible nueva utilidad del QRI®.

Recordemos que el índice QRI® es una prueba nueva en comparación con las pruebas actuales en la que utilizando la metabolómica puede clasificar la resistencia a la insulina cumpliendo su objetivo eficazmente. Al ser una prueba novedosa su disponibilidad en la población es limitada, en México el único laboratorio acreditado para realizar dicho estudio son los laboratorios clínicos de Puebla, los cuales prestan servicio a toda la población mexicana, esto aunado a los costos del estudio no ha permitido el crecimiento o popularización de dicha prueba, lo que podría explicar la limitada información disponible.

No fue posible utilizar una fórmula para poder identificar un valor como punto de corte en la clasificación de pacientes diabéticos de los prediabéticos sin embargo, los resultados obtenidos en el trabajo nos permiten señalar una nueva área de oportunidad y la utilidad del QRI® en el diagnóstico de diabetes, pero debe investigarse esta asociación en un mayor número de integrantes.

## **CONCLUSIONES**

Es una realidad que la prueba metabólica de QRI® es un predictor temprano de resistencia a la insulina y prediabetes en comparación con otras pruebas indirectas, así mismo lo es con los marcadores tradicionales como son glucosa plasmática en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glicada, las cuales aumentan en sensibilidad clínica conforme la progresión de la enfermedad aumenta<sup>56,58</sup>.

En este estudio se pudieron observar resultados prometedores para la identificación de una nueva utilidad de la prueba del índice Quantose RI®, ya que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias aritméticas del índice QRI®, para fines de la investigación es importante resaltar los resultados en la comparación de los grupos PDM y DM. Estos datos muestran que existe posibilidad de utilizar la prueba de manera diagnóstica; sin embargo, se es consciente de que se debe de seguir investigando en una población mayor para poder realizar un estudio con más peso que nos permita asegurar la hipótesis, utilizando herramientas como la curva ROC y el índice Youden y determinar de manera puntual la sensibilidad y especificidad clínica al diagnóstico de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2014). Informe Sobre la Situación Mundial de las Enfermedades No Transmisibles. Ginebra - Suiza: The WHO Document Production Services.
2. Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe Mundial Sobre la Diabetes / Resumen de Orientación. Ginebra - Suiza: the WHO Document Production Services.
3. Organización Mundial de la Salud. (2017). Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 4 de Julio de 2017, de [ww.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/](http://ww.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/)
4. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. (2018). Harrison. Principios de Medicina Interna 20va edición. Estados Unidos: Harrison. Principios de Medicina Interna.
5. Cano A, Alonso C, Martínez-Chantar, Mato JM (2016). Ómicas en la enfermedad hepática. Hepatología conceptos básicos y clínicos. New York, NY: McGraw-Hill.
6. American Diabetes Association. (2019). American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. The Journal of Clinical and Applied Research and Education, S1-S135.
7. Michael V. Milburn and Kay A. Lawton. (2013). Application of Metabolomics to Diagnosis of Insulin Resistance. Annu. Rev. Med., 64, 291–305.
8. Jeff Cobb et al. (2013). A Novel Fasting Blood Test for Insulin Resistance and Prediabetes. Journal of Diabetes Science and Technology, volumen 7.
9. Secretaría de salud (2018). Boletín epidemiológico cierre anual 2018. diabetes mellitus tipo 2. recuperado 30 de julio 2019 en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/boletines-diabetes-mellitus-tipo-2>
10. Internacional diabetes Federation (2019). IDF DIABTETES ATLAS, New York. Recuperado el 30 de julio del 2019 en <http://fndiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>
11. Abril-Piedra Francisco y Altamirano, María (2019). Complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo I (Tesis de pregrado) universidad del Azuay, Ecuador.
12. Baynes HW (2015) Clasificación, fisiopatología, diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus. J Diabetes Metab 6: 541
13. Gardner, Shoback. (2018). Greenspan. Endocrinología básica y clínica. New York, NY: McGraw-Hill.
14. McCulloch DK, Robertson RP. (2015) Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Recuperado el 10 de enero del 2019 en: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>
15. Fundación redGDPS (2016) GUIA DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2. Recuperado el 30 de julio del 2019 en: [http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia\\_Actualizacion\\_2016.pdf](http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia_Actualizacion_2016.pdf)

16. Medina-Pérez, EA, Sánchez-Reyes, A, Hernández-Peredo, AR, Martínez-López, MA, Jiménez-Flores, CN, Serrano-Ortiz, I, Maqueda-Pineda, AV, Islas-Cruz, DN, & Cruz-González, M. (2017). Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina interna de México*, 33(1), 91-98. Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000100091&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100091&lng=es&tlng=es).
17. David A. Sacks, et al (2012). Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel-Recommended Criteria. *Diabetes Care* Mar, 35 (3) 526-528; DOI: 10.2337/dc11-1641
18. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study (2012). *Diabetes Care* 35:526–528
19. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. (2013). NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consensus State Sci Statements* 29:1–31
20. Harper LM, Mele L, Landon MB, et al. (2016) Carpenter-Coustan compared with National Diabetes Data Group criteria for diagnosing gestational diabetes. *Obstetric Gynecology*; 127:893–898
21. Carpenter MW, Coustan DR. (1982) Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstetric Gynecology*; 144:768–773
22. National Diabetes Data Group. (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*; 28:1039–1057
23. Yudkin JS. (2016) “Prediabetes”: Are There Problems with This Label? Yes, the Label Creates Further Problems! *Diabetes Care*; 39 (8) 1468-1471
24. MEDINA, Catalina et al. Prevalencia y tendencia Ensanut MC 2016. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 60, n. 3, may-jun, p. 263-271, mayo 2018. ISSN 1606-7916. Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/8819>.
25. INEGI. (2018). Boletín. Defunciones Registradas 2018. Recuperado el 1 de Noviembre del 2019, de INEGI Sitio web: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2019/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2019.pdf>
26. Secretaria de Salud (2016). Encuesta nacional de Salud y Nutrición medio camino 2016. Recuperado el 23 de enero del 2019 en <https://www.gob.mx/salud/documentos/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-de-medio-camino-2016>
27. Secretaria de salud (2018). Boletín epidemiológico cierre anual 2018. diabetes mellitus tipo 2. recuperado 30 de julio 2019 en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/boletines-diabetes-mellitus-tipo-2>
28. Ahmed AM (2002) History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 23: 373-378.
29. Yousri, Mook-kanamori et al. (2015) a system view of type 2 diabetes-associated metabolic perturbations in saliva, blood and urine at different timescales of glycemic control. *Diabetology* vol.58 1855-1867
30. PanReac Applichem (2017). Reactive de Fehling. Recuperado el 09 de diciembre del 2019 de

[https://www.itwreagents.com/downloadfile/ce\\_ivd\\_instructions/CEIVD08/es/CEI VD08\\_es.pdf](https://www.itwreagents.com/downloadfile/ce_ivd_instructions/CEIVD08/es/CEI VD08_es.pdf).

31. Spinreact (2018). Determinación cuantitativa de glucosa. Recuperado el 09 de diciembre del 2019 de [http://www.spinreact.com.mx/public/\\_pdf/1001190.pdf](http://www.spinreact.com.mx/public/_pdf/1001190.pdf)
32. Diagnostic Systems (2019) Glucosa Hexoquinasa FS. Recuperado de <http://www.red-gdl.com/wp-content/uploads/2014/06/Glucosa-HK.pdf>
33. Rosquete-Lopez et al. (2007) Evaluación de glucemia por el método de o-toluidina. Archivo medico de Camagüey, vol 11 (2).
34. Andriankaja et al (2019). Utility of point-of-care vs reference laboratory testing for the evaluation of glucose levels, diabetic medicine vol. 36 (5) 626-632.
35. Goldner M, Spergel G (1972). On the transmission of alloxan diabetes and other diabetogenic influenes. Advances in metabolomic disorders; Vol 6, 57-72.
36. Honnes and Lauenborg (2013). Screenig for Gestational Diabetes. Obesity, Elsevier; pag. 271-279
37. Michaud (2019) Chapter 4 Screening and Diagnosis of type II Diabetes. Pediatric type II diabetes; Elsevier pag. 19-23.
38. Bergman et al (2018). Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose >155mg/dl (8.6mmol/L). Diabetes Research and clinical practice vol. 146; 18-33.
39. Cavagnulo L, Bozzetto L. et al (2019) pizza leavening technique influence postprandial glucose response: a randomized controlled trial in patients with type 1 diabetes. Diabetes care. Vol 42(10): 157-158.
40. Tschritter O, et al (2003). Assesing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. Diabetes care; 26(4):1026-1033.
41. Fuchigami M, Fritsche A, Haring H (1994) Oral glucose tolerance test using a continuous blood sampling technique for analysis of the blood glucose curve. Nippon Ronen Igakkai Zasshi; 31:518-524.
42. Arslanian S, et al (2019). The shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test: forerunner of heightened glycemic Failure rates and accelerated decline in  $\beta$ -cell Function in TODAY. Diabetes care; 42(1):164-172.
43. Young-Kim J, Coletta D, et al (2012). Glucose respose curve and type 2 diabetes risk in Latino adolescents. Diabetes care; 35(9): 1925-1930.
44. SEBIA (2013). Manual Capillarys Hb A1c. Versión en español. Recuperado el 09 diciembre del 2019 de [http://www.bganalizadores.com.ar/img/2015\\_es.pdf](http://www.bganalizadores.com.ar/img/2015_es.pdf)
45. American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab Care; 33 Supl 1: S62-S69
46. Little Randie, Rohlfing curt, Sacks David (2019). The National Glycohemoglobin Standarization Program: Over 20 years of improving Hemoglobin A1c Measurement, Clinical Chemistry, vol.65, (7);839-848.
47. Campbell Michelle, Shokrani Masih (2016). Comparison of HbA1c and Glycated protein Methodologies. Clinical laboratory science; vol. 29 (2); 114-121.
48. DIAZYME laboratories (2015). Ensayo enzimático directo de HbA1c. Recuperado el 09 de diciembre del 2019 de <http://www.bganalizadores.com.ar/img/Hba1c-Inserto.pdf>
49. Escribano-Serrano, Garcia-Domínguez, Díaz-Pintado (2010) Glycohemoglobin HbA1c. Second part: To measure it. Medicina Familiar SEMERGEN. Vol. 32 (2) 89-94.

50. Yanes O (2014). Metabolómica: la ciencia ómica mas multidisciplinaria. 09 de diciembre del 2019, de SEBBM. Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular Sitio web:  
<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=42&url=metabolomica-la-ciencia-omica-mas-multidisciplinaria>
51. Mckillop A and Flatt P (2012). Emerging application of metabolomic and genomic profiling in diabetic clinical medicine. *Diabetes care*; 34(12): 2624-2630.
52. Guash-Ferre M, et al (2016). Metabolomic in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*; 39(5):833-846.
53. Cobb J et al (2016)  $\alpha$ -Hydroxibutiric acid is a selective metabolite biomarker of impaired glucose tolerance. *Diabetes care*; 39(6):988-995
54. Goldner M, Spergel G (1972). On the transmission of alloxan diabetes and other diabetogenic influenes. *Advances in metabolomic disorders*; Vol 6, 57-72.
55. Suhre K (2014). Metabolic profiling in diabetes. *ournal of Endocrinology*; 221: 75-85
56. Ferrannin E. et al (2013) Early Metabolic Markers of the Development of Dysglycemia and Type 2 Diabetes and Their Physiological Significance. *Diabetes*; 62(5): 1730-1337
57. Gutierrez-Rodelo et al (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta medica de México*; 153:214-228.
58. Mauro-Martin I, et al (2019). Deteccion de la alteracion del metabolismo glucido y resistencia a la insulina en una muestra piloto infantil: acercacion metabolómica. *Universidad y salud*; 21(3):191-197.